(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 024791 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.10.31

(21) Номер заявки
201490418

(22) Дата подачи заявки
2012.08.06

(51) Int. Cl. ***C07D 487/08*** (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)

(54) НОВЫЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА XIa

(31) **61/515,401**
(32) **2011.08.05**
(33) **US**
(43) **2014.05.30**
(86) **PCT/US2012/049706**
(87) **WO 2013/022818 2013.02.14**

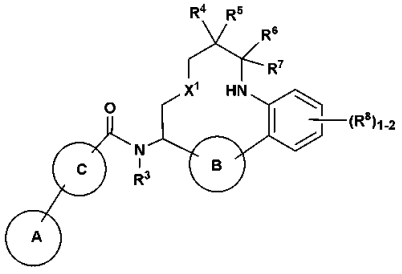
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Пинто Дональд Дж., Корте Джеймс Р., Гиллиган Пол Дж., Фанг Тианан, Смит II Леон М., Ван Юйфэн, Ян У, Евинг Вильям Р. (US)

(74) Представитель:
Лыу Т.Н., Кондакова Е.В., Угрюмов В.М., Соболев А.Ю. (RU)

(56) WO-A1-2007076431
WO-A1-2011100401

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

или их стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли, где все переменные имеют значения, указанные в формуле изобретения. Эти соединения представляют собой селективные ингибиторы фактора XIa или двойные ингибиторы FXIa и калликреина плазмы. Это изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и способам лечения и/или профилактики тромбоэмболических заболеваний с их применением.

024791 B1

024791 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится, в общем, к новым макроциклическим соединениям и их аналогам, которые являются ингибиторами фактора XIa и/или калликреина плазмы, композициям, содержащим их, и способам их применения, например, для лечения или профилактики тромбоэмболических заболеваний.

Уровень техники

Тромбоэмболические заболевания остаются основной причиной смерти в развитых странах, несмотря на наличие антикоагулянтов, таких как варфарин (COUMADIN®), гепарин, низкомолекулярные гепарины (LMWH) и синтетические пентасахариды, и антитромбоцитарных средств, таких как аспирин и клопидогрель (PLAVIX®). Пероральный антикоагулянт варфарин ингибирует посттрансляционное созревание факторов свертывания крови VII, IX, X и протромбина и доказал свою эффективность как при венозном, так и при артериальном тромбозе. Однако его использование ограничено из-за его узкого терапевтического диапазона, замедленного появления терапевтического эффекта, многочисленных пищевых и лекарственных взаимодействий и необходимости в наблюдении и коррекции дозы. Таким образом, разработка и совершенствование безопасных и эффективных пероральных антикоагулянтов для профилактики и лечения широкого спектра тромбоэмболических заболеваний приобретает все большее значение. Один из подходов к решению заключается в ингибировании образования тромбина путем воздействия на ингибирование фактора свертывания крови XIa (FXIa). Фактор XIa представляет собой сериновую протеазу плазмы, принимающую участие в регуляции свертывания крови, которое инициируется in vivo путем связывания тканевого фактора (TF) с фактором VII (FVII) с образованием фактора VIIa (FVIIa). Полученный в результате комплекс TF:FVIIa активирует фактор IX (FIX) и фактор X (FX), что приводит к образованию фактора Xa (FXa). Образовавшийся фактор FXa катализирует преобразование протромбина в небольшие количества тромбина до того, как этот метаболический путь закрывается ингибитором пути тканевого фактора (TFPI). Далее процесс свертывания крови распространяется путем активации по типу обратной связи факторов V, VIII и XI каталитическими количествами тромбина (Gailani, D. et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 27:2507-2513 (2007)). Полученный в результате бурст-очаг тромбина превращает фибриноген в фибрин, который полимеризуется, образуя структурную основу тромба, и активирует тромбоциты, которые являются ключевым клеточным компонентом свертывания (Hoffman, M., Blood Reviews, 17:S1-S5 (2003)). Следовательно, фактор XIa играет ключевую роль в распространении этого петлевого усиления и, таким образом, является привлекательной целью для антитромботической терапии.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым макроциклическим соединениям, их аналогам, включая их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты, которые являются пригодными в качестве селективных ингибиторов ферментов сериновой протеазы, особенно фактора XIa и/или калликреина плазмы.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться для лечения и/или профилактики тромбоэмболических заболеваний.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в терапии.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться для производства лекарственного средства для лечения и/или профилактики тромбоэмболического заболевания.

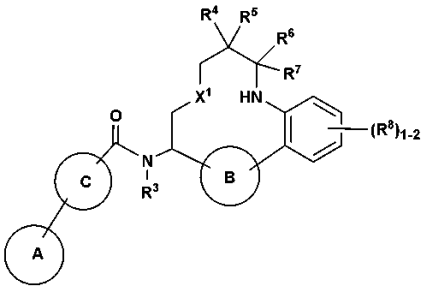
Соединения по настоящему изобретению могут применяться как однокомпонентные, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или более, предпочтительно от одого до двух, другим агентом(ами).

Эти и другие отличительные признаки изобретения будут изложены в развернутом виде далее в описании изобретения.

Подробное описание изобретения

I. Соединения согласно изобретению

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предложены соединения формулы (I)



(I)

или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты, в которых

кольцевая группа A выбрана из арила, представляющего собой фенил, и 5-6-членного гетероциклила, содержащих атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NH и S, где указанные арил и гетероцикл необязательно замещены R^1;

кольцевая группа B представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NH, $S(O)_p$ и O, где указанный гетероцикл необязательно замещен R^{10};

кольцевая группа C представляет собой 4-5-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^9, $S(O)_p$ и O, где указанный гетероцикл необязательно замещен R^2;

X^1 выбран из C_{1-4} алкилена и C_{2-4} алкенилена; один или более атомов углерода указанных алкилена и алкенилена необязательно могут быть заменены на O;

R^1, в каждом случае независимо, выбран из H, галогена, NO_2, C_{1-6} алкила, OH, OMe и CN;

R^2 выбран из H, =O, OH, NH_2, CF_3, галогена и C_{1-4} алкила, необязатально замещенного OH;

R^3 выбран из H и C_{1-4} алкила;

в качестве альтернативы R^2 и R^3 совместно с атомами, к которым они непосредственно или косвенно присоединены, образуют кольцо, где указанное кольцо необязательно замещено =O;

R^4 выбран из H, C_{1-4}алкила, гидроксила и C_{3-6}циклоалкила;

R^5 выбран из H и C_{1-4}алкила;

R^6 выбран из H, галогена, C(O)OH и $C(O)O(C_{1-4}$ алкил);

R^7 выбран из H, C_{1-4} алкила и CF_3;

в качестве альтернативы R^6 и R^7 совместно представляют собой =O;

R^8, в каждом случае независимо, выбран из H, галогена, $NHC(O)O\text{-}C_{1-4}$ алкила, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ алкил), $\text{-}CH_2CO_2H$, NH_2, $\text{-}CH_2NH_2$, $\text{-}NHCO(C_{1-4}$ алкил), $\text{-}NHCO_2(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4}$ алкил), $\text{-}NHCO_2(CH_2)_{1-3}O(C_{1-4}$ алкил), $NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$ алкил)$O(C_{1-4}$ алкил),

$\text{-}NHCO_2(CH_2)_{1-2}OH$, $\text{-}NHCO_2CH_2CO_2H$, $\text{-}NHC(O)NH(C_{1-4}$алкил), $\text{-}NHC(O)N(C_{1-4}$алкил$)_2$,

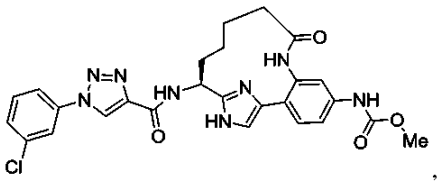
$\text{-}NHSO_2(C_{1-4}$ алкил), $\text{-}CONH_2$, $\text{-}CONH(C_{1-4}$ алкил) и $\text{-}CON(C_{1-4}$ алкил$)_2$;

R^9 выбран из H и C_{1-4} алкила;

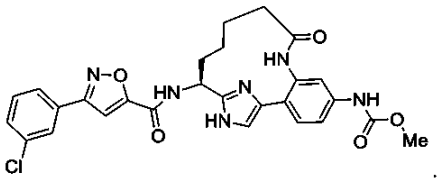
R^{10}, в каждом случае независимо, выбран из H, галогена, CN, OH, =O, NH_2, C_{1-4} алкокси и

p, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1 и 2;

при условии, что исключены следующие соединения:

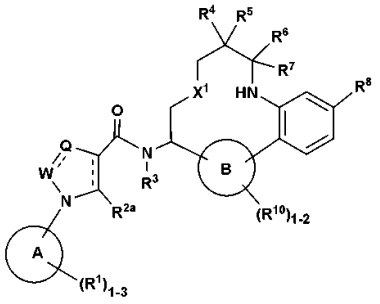


, и



.

Согласно второму аспекту настоящего изобретения предложены соединения формулы (II)



(II)

или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты, в пределах объема первого аспекта, в которых

кольцевая группа A выбрана из арила, представляющего собой фенил, и 6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и NH;

кольцевая группа B выбрана из имидазола, пиридина, пиридона и пиридазина;

X^1 выбран из CH_2 и CH=CH;

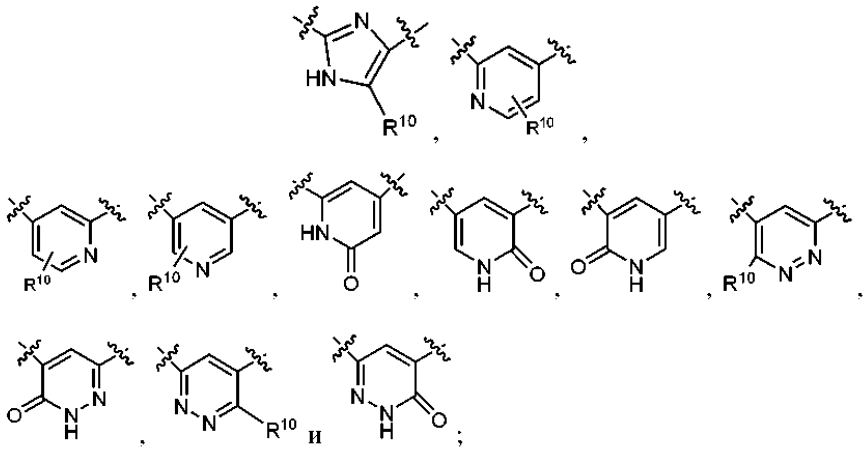
W и Q, каждый независимо, выбраны из N, NR^9, CR^2 и CHR^2 и

R^{2a} выбран из H, NH_2 и C_{1-4} алкила.

Согласно третьему аспекту настоящего изобретения предложены соединения формулы (II) или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты, в пределах объема второго аспекта, в которых

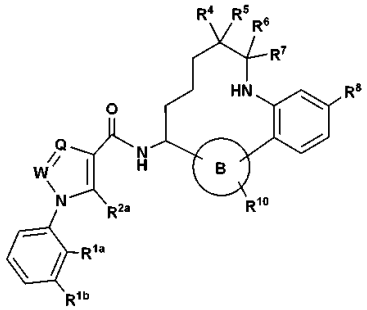
кольцевая группа A выбрана из фенила и пиперидина;

независимо выбран из



и R^{10} выбран из H, галогена и CN.

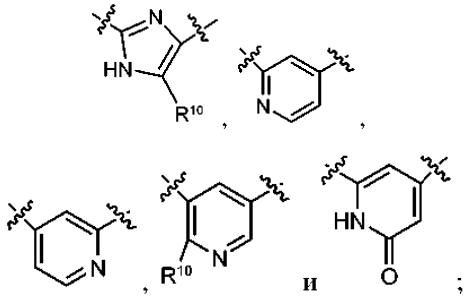
Согласно четвертому аспекту настоящего изобретения предложены соединения формулы (III)



(III)

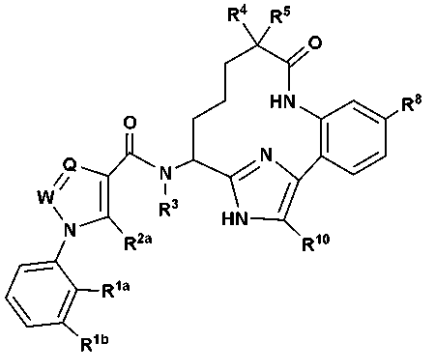
или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты, в пределах объема третьего аспекта, в которых

независимо выбран из



W и Q, каждый независимо, выбраны из N и CR^2;
R^{1a} и R^{1b}, каждый независимо, выбраны из H и галогена;
R^2, в каждом случае независимо, выбран из H и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного OH;
R^{2a} выбран из H, NH_2 и Me;
R^4 выбран из H и C_{1-4} алкила;
R^5 выбран из H и C_{1-4} алкила;
R^6 независимо выбран из H, C(O)OH и C(O)O(C_{1-4} алкил);
R^7 выбран из H, C_{1-4} алкила и CF_3;
в качестве альтернативы R^6 и R^7 совместно представляют собой =O и
R^{10} выбран из H, галогена и CN.

Согласно пятому аспекту настоящего изобретения предложены соединения формулы (IV)

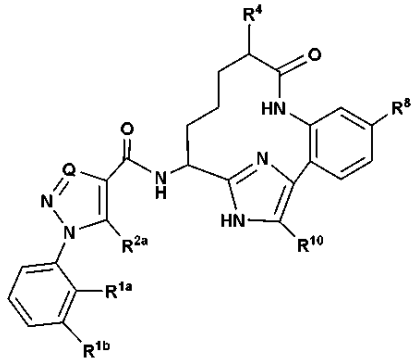


(IV)

или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты, в пределах объема четвертого аспекта, в которых

W и Q, каждый независимо, выбраны из N и CH;
R^{1a} и R^{1b}, каждый независимо, выбраны из H, F и Cl;
R^4 выбран из H, метила, этила, пропила, изопропила и бутила;
R^5 представляет собой H;
R^8 представляет собой NHC(O)O-C_{1-4} алкил; и
R^{10} выбран из H и CN.

Согласно шестому аспекту настоящего изобретения предложены соединения формулы (V)

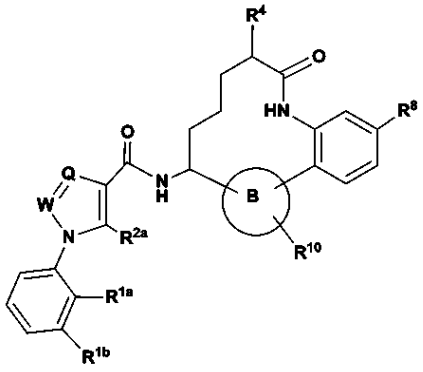


(V)

или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты, в пределах объема пятого аспекта, в которых

R^{1a} выбран из H и F;
R^{1b} представляет собой Cl и
R^4 выбран из H, метила, этила и изопропила.

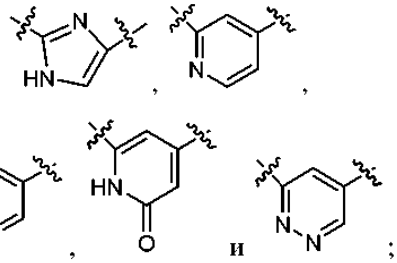
Согласно седьмому аспекту настоящего изобретения предложены соединения формулы (VI)



(VI)

или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты, в пределах объема четвертого аспекта, в которых

независимо выбран из



W выбран из N и CH;

Q выбран из N и CH;

R^{1a} и R^{1b}, каждый независимо, выбраны из F и Cl;

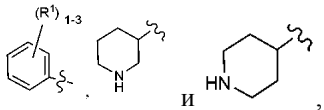
R^4 выбран из H, метила и этила и

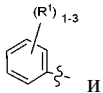
R^8 представляет собой NHC(O)OMe.

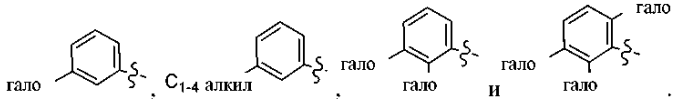
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или (II) или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям или сольватам, в которых

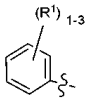
кольцевая группа A выбрана из пиперидина и фенила, необязательно замещенного R^1;

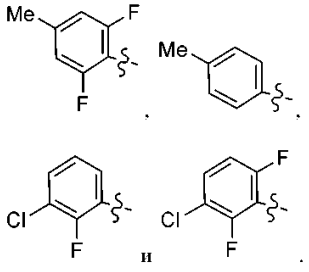
R^1, в каждом случае независимо, выбран из H, галогена, NO_2, C_{1-6} алкила, OH, OMe и CN.

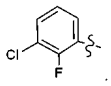
В другом варианте осуществления кольцевая группа A выбрана из  , где R^1, в каждом случае независимо, выбран из H, галогена и C_{1-6} алкила.

В другом варианте осуществления кольцевая группа A представляет собой  и выбрана из



В другом варианте осуществления кольцевая группа A представляет собой  и выбрана из

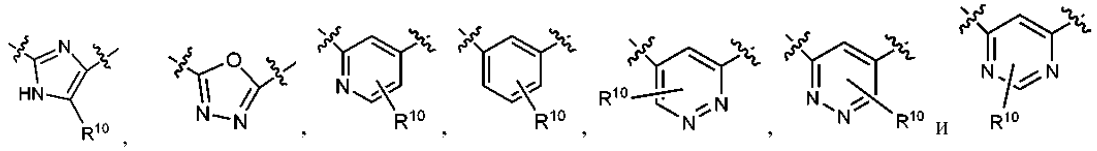


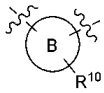


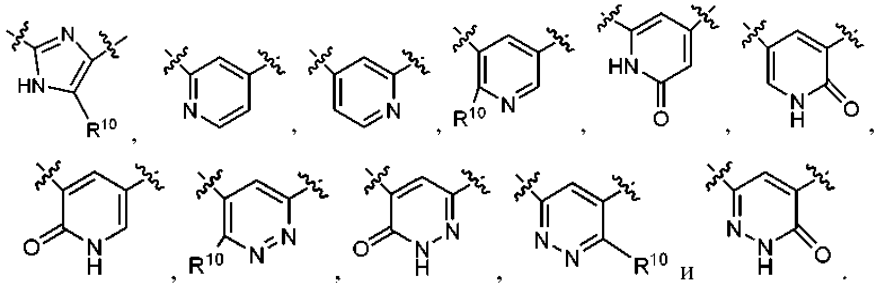
В другом варианте осуществления кольцевая группа A представляет собой .

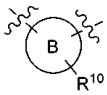
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), (II) или (III) или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям или сольватам, в которых кольцевая группа B выбрана из имидазола, оксадиазола, пиридина, пиридинона, пиридазина, пиридазинона и фенила.

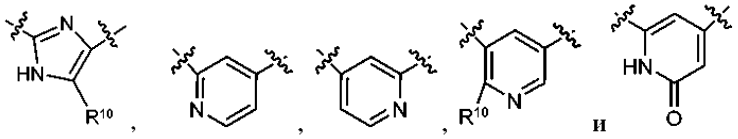
В другом варианте осуществления выбран из

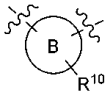


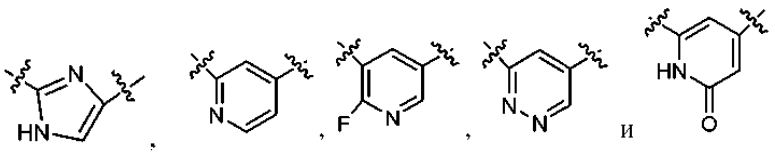
В другом варианте осуществления  выбран из

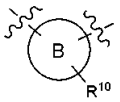
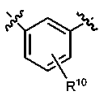


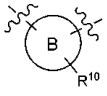
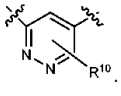
В другом варианте осуществления  выбран из

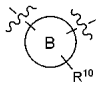
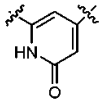


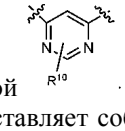
В еще одном варианте осуществления  выбран из



В другом варианте осуществления  представляет собой  .

В другом варианте осуществления  представляет собой  .

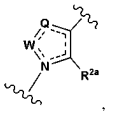
В другом варианте осуществления  представляет собой  .

В другом варианте осуществления представляет собой  .

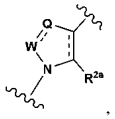
В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой 4-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранные из N, NR^9, $S(O)_p$ и O.

В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой , где азот в азетидиновом кольце присоединен к кольцевой группе A.

В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^9, $S(O)_p$ и O.

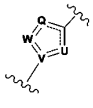
В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой  .

где W и Q, каждый независимо, выбраны из C, N, O и S, при этом углерод является четырехвалентным, азот - трехвалентным и сера и кислород являются двухвалентными; и ------ представляет собой одинарную или двойную связь.

В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой  .

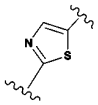
где W и Q, каждый независимо, выбраны из N, NR^9, CR^2 и CHR^2;

В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^9, $S(O)_p$ и O.

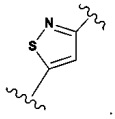
В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой  .

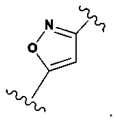
где U, V, W и Q, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из C, N, O и S, при этом углерод является четырехвалентным, азот - трехвалентным и сера и кислород являются двухвалентными; и ------ представляет собой одинарную или двойную связь.

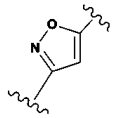
В другом варианте осуществления U, V, W и Q, каждый независимо, выбраны из N, NR^9, S, O, C, CR^2 и CHR^2.

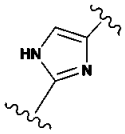
В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой 

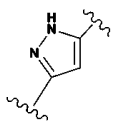
В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой .

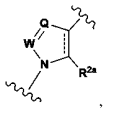
В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой  .

В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой  .

В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой  .

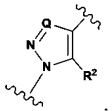
В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой  .

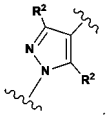
В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой  .

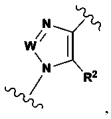
В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой  .

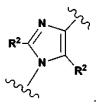
где W и Q, каждый независимо, выбраны из N, NR^9, CR^2 и CHR^2;

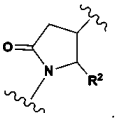
R^{2a} выбран из H, =O, OH, NH_2, CF_3, галогена и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного OH.

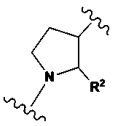
В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой  ,
где Q выбран из N и CR^2;
R^2 выбран из H, NH_2 и C_{1-4} алкила, замещенного OH.

В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой  .

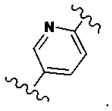
В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой  .
где W выбран из N и CR^2.

В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой  .

В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой  .

В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой  .

В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^9, $S(O)_p$ и O.

В другом варианте осуществления кольцевая группа C представляет собой  .

В одном варианте осуществления X^1 выбран из C_{1-3} алкилена и C_{2-4} алкенилена; где указанные алкилен и алкенилен представляют собой независимо замещенные OH и C_{1-4} алкилом; в качестве альтернативы один или два атома углерода указанных алкилена и алкенилена могут быть заменены на O, $S(O)_p$, NH, $N(C_{2-4}$ алкил), CONH или $CON(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления X^1 выбран из $-CH_2-$, $-CH(C_{1-4}$ алкил), $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-, $-CH=C(C_{1-4}$ алкил)-, $-C(C_{1-4}$ алкил)=CH-, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CF_2-$, $-(CH_2)_4CH(CF_3)-$, $-CH_2NHCO-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2N(C_{1-4}$ алкил)CH_2-, $-CH_2CONH-$, $-CH_2-CONH-CH_2-$ и $-CH_2-CON(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления X^1 выбран из $-CH_2-$, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C- и $-CH_2NH-$.

В другом варианте осуществления X^1 выбран из $-CH_2-$, -CH=CH- и -C(Me)=CH-.

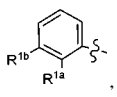
В другом варианте осуществления X^1 выбран из $-CH_2-$ и -CH=CH-.

В другом варианте осуществления X^1 представляет собой $-CH_2-$.

В одном варианте осуществления R^1, в каждом случае независимо, выбран из H, галогена, NO_2, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, $CO(C_{1-4}$ алкил), C_{1-4} алкилтио, OH, CH_2F, CHF_2, CF_3, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, CN и NH_2.

В другом варианте осуществления R^1, в каждом случае независимо, выбран из H, галогена, NO_2, C_{1-6} алкила, OH, OMe и CN.

В другом варианте осуществления R^1, в каждом случае независимо, выбран из H и галогена.

В другом варианте осуществления кольцевая группа A представляет собой  ,
где R^{1a} и R^{1b}, каждый независимо, выбраны из H и галогена.

В другом варианте осуществления R^{1a} выбран из H, F и Cl.

В другом варианте осуществления R^{1a} выбран из H и F.

В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой F и R^{1b} представляет собой Cl.

В другом варианте осуществления R^3 выбран из H и C_{1-4} алкила.

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой H.

В другом варианте осуществления R^4 выбран из H, C_{1-4} алкила и гидроксила.

В другом варианте осуществления R^4 выбран из H и C_{1-4} алкила.

В другом варианте осуществления R^4 выбран из H и метила, этила, изопропила и C_{3-6} циклоалкила.

В другом варианте осуществления R^5 выбран из H и C_{1-4} алкила.

В другом варианте осуществления R^5 выбран из H и метила.

В другом варианте осуществления R^6 выбран из H, галогена, галоалкила, C(O)OH, C(O)O-R^a, где

R^a выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкиал, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероцикла и бензила, при этом указанные группы необязательно замещены OH, OMe и галогеном.

В другом варианте осуществления R^6 выбран из H, галогена, C(O)OH и C(O)O(C_{1-4} алкил).

В другом варианте осуществления R^7 выбран из H, C_{1-4} алкила и CF_3.

В другом варианте осуществления R^6 и R^7, взятые совместно, представляют собой =O.

В другом варианте осуществления R^8 выбран из H, галогена, NHC(O)O-C_{1-4} алкила, CO_2H, CO_2(C_{1-4} алкил), -CH_2CO_2H, NH_2, -CH_2NH_2, -NHCO(C_{1-4} алкил), -$NHCO_2(CH_2)_{1-2}O$(C_{1-4} алкил), -$NHCO_2(CH_2)_{1-3}O$(C_{1-4} алкил), $NHCO_2CH_2CH$(C_{1-4} алкил)O(C_{1-4}алкил), -$NHCO_2(CH_2)_{1-2}OH$, -$NHCO_2CH_2CO_2H$, -NHC(O)NH(C_{1-4} алкил), -NHC(O)N(C_{1-4} алкил)$_2$, -$NHSO_2$(C_{1-4} алкил), -$CONH_2$, -CONH(C_{1-4} алкил) и -CON(C_{1-4} алкил)$_2$.

В другом варианте осуществления R^8 выбран из H, галогена, NHC(O)O-C_{1-4} алкила и $NHC(O)(CH_2)_2OMe$.

В другом варианте осуществления R^8 представляет собой NHC(O)O-C_{1-4} алкил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереоизомерам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям или сольватам, в которых

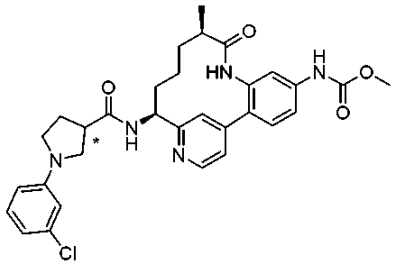
кольцевая группа A представляет собой фенил или пиперидин, указанные кольцевые структуры необязательно замещены R^1;

кольцевая группа B выбрана из имидазола, оксадиазола, пиридина, пиридинона, пиридазина, пиридазинона, пиримидина и фенила, указанные кольцевые структуры необязательно замещены R^{10}; и

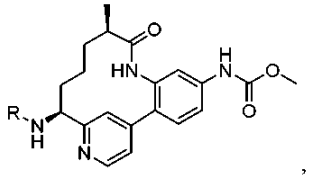
кольцевая группа C выбрана из имидазола, пиразола, пиррола и триазола, указанные кольцевые структуры необязательно замещены R^2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из любой подгруппы перечня соединений, представленных в качестве примеров в настоящей заявке.

;

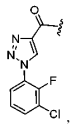
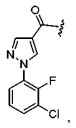
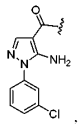
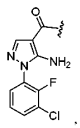
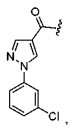
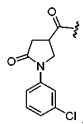
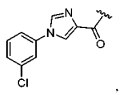
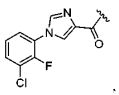
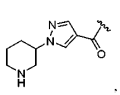
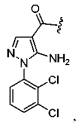
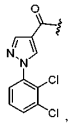
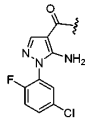
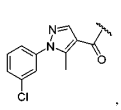
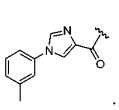
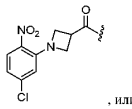
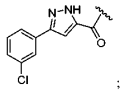


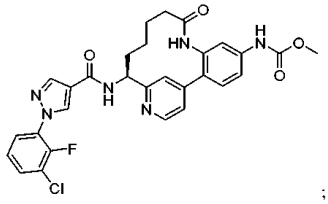
;

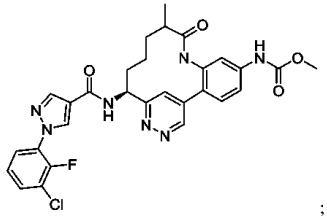


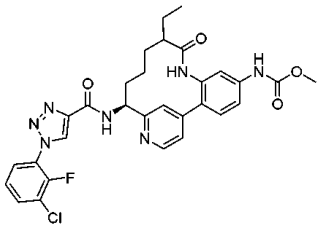
,

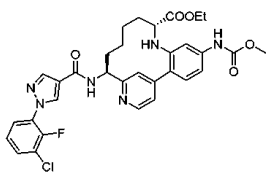
где R представляет собой

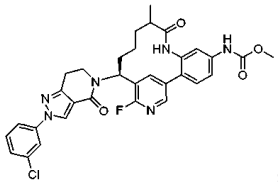

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, или

;

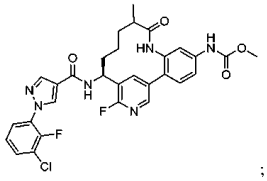

;

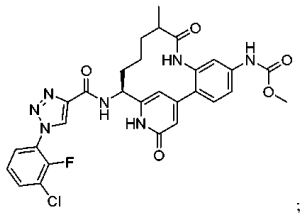

;

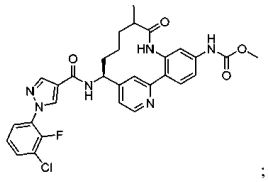

;

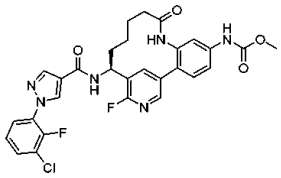

;

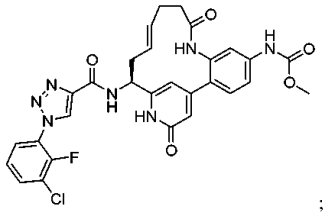

;

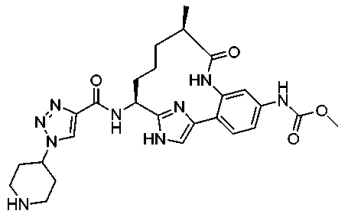

;

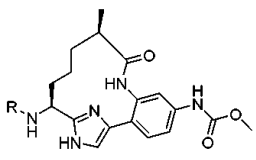

;


;

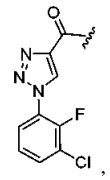
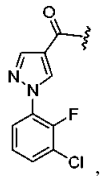
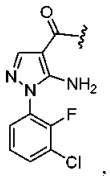
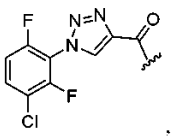
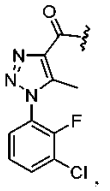
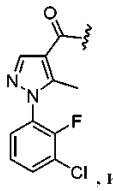

;

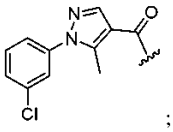

;

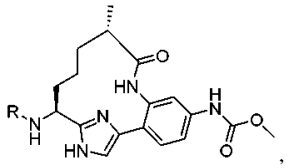

;



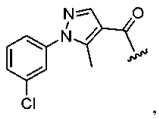
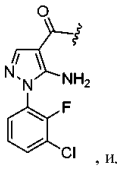
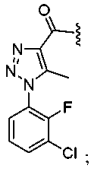
где R представляет собой

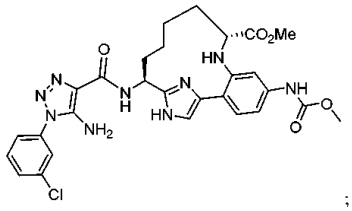






, или

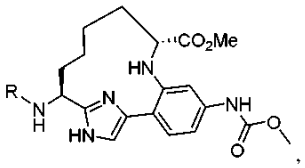

;


,

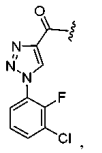
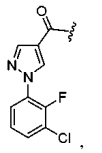
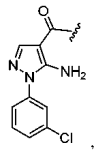
где R представляет собой

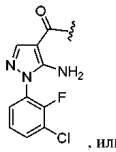
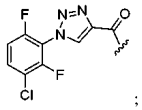

,

, или

;

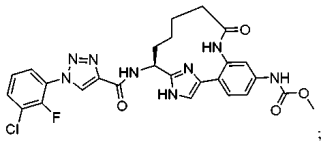

;

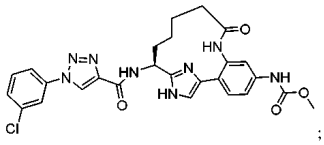

,

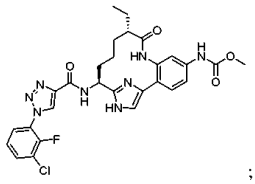
где R представляет собой

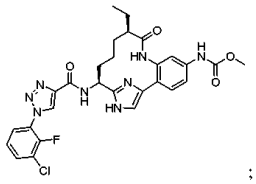

,

,

,

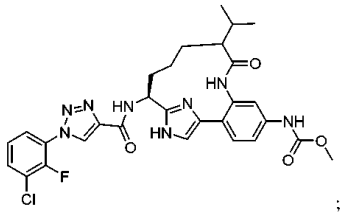

, или

;

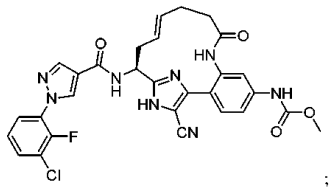

;

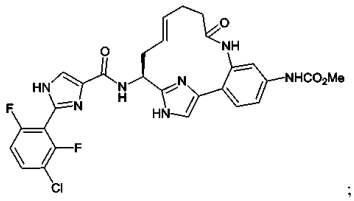

;

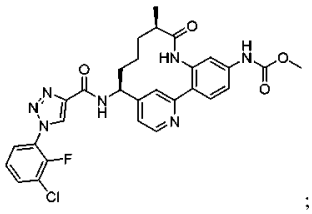

;

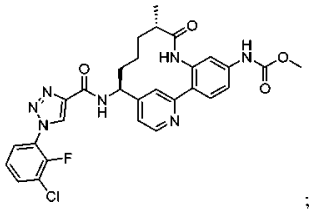

;

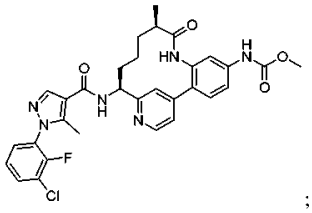

;

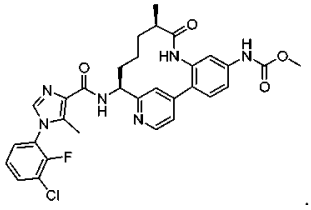

;


;


;


;


; и


.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения K_i фактора XIa ≤10 мкМ.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения K_i фактора XIa ≤1 мкМ.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения K_i фактора XIa ≤0,5 мкМ.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения K_i фактора XIa ≤0,1 мкМ.

II. Другие варианты осуществления изобретения

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, ингибирующей фактор свертывания крови XIa и/или калликреин плазмы, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и одно или более соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, ингибирующей фактор свертывания крови XIa и/или калликреин плазмы, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, также содержащей дополнительное терапевтическое средство(а). В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, в которой дополнительное терапевтическое средство(а) представляет собой антитромбоцитарное средство или их комбинацию. Предпочтительно это антитромбоцитарное средство(а) представляет собой клопидогрель и/или аспирин или их комбинацию.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики тромбоэмболического заболевания, включающему введение пациенту, нуждающемуся в та-

ком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата в терапии.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата в терапии для лечения и/или профилактики тромбоэмболического заболевания.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики тромбоэмболического заболевания, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества первого и второго терапевтического средства, где первое терапевтическое средство представляет собой соединение по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват, и второе терапевтическое средство представляет собой по меньшей мере одно вещество, выбранное из второго ингибитора фактора Xa, противосвертывающего средства, антитромбоцитарного средства, вещества, ингибирующего тромбин, тромболитического средства и фибринолитического средства. Предпочтительно второе терапевтическое средство представляет собой по меньшей мере одно вещество, выбранное из варфарина, нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина, синтетического пентасахарида, гирудина, аргатробана, аспирина, ибупрофена, напроксена, сулиндака, индометацина, мефенамата, дроксикама, диклофенака, сульфинпиразона, пироксикама, тиклопидина, клопидогрела, тирофибана, эптифибатида, абциксимаба, мелагатрана, десульфатогирудина, тканевого активатора плазминогена, модифицированного тканевого активатора плазминогена, анистреплазы, урокиназы и стрептокиназы. Предпочтительно второе терапевтическое средство представляет собой по меньшей мере одно антитромбоцитарное средство. Предпочтительно это антитромбоцитарное средство(а) представляет собой клопидогрель и/или аспирин или их комбинацию.

Тромбоэмболическое заболевание включает артериальные сердечно-сосудистые тромбоэмболические заболевания, венозные сердечно-сосудистые тромбоэмболические заболевания, артериальные цереброваскулярные тромбоэмболические заболевания и венозные цереброваскулярные тромбоэмболические заболевания. Примеры тромбоэмболического заболевания включают, но не ограничиваются ими, нестабильную стенокардию, острый коронарный синдром, мерцательную аритмию, первичный инфаркт миокарда, повторный рецидив инфаркта миокарда, ишемическую внезапную смерть, транзиторную ишемическую атаку, инсульт, атеросклероз, окклюзионную болезнь периферических артерий, венозный тромбоз, тромбоз глубоких вен, тромбофлебит, артериальную эмболию, коронарный артериальный тромбоз, церебральный артериальный тромбоз, церебральную эмболию, почечную эмболию, эмболию легочной артерии и тромбоз, возникающий вследствие применения медицинских имплантатов, устройств или процедур, при которых кровь подвергается воздействию со стороны искусственных поверхностей, что вызывает тромбоз.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинированной композиции соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического средства(средств) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинированной композиции соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического средства(средств) для одновременного, раздельного или последовательного применения для лечения и/или профилактики тромбоэмболического заболевания.

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах в пределах сущности изобретения или его существенных особенностей. Это изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, отмеченных в данном документе. Следует понимать, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Кроме того, следует понимать, что каждый отдельный элемент в вариантах осуществления является своим собственным независимым осуществлением. Более того, любой элемент в варианте осуществления предназначен для объединения с любыми и всеми другими элементами из любого из вариантов осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

III. Химия

Во всем объеме данного описания и прилагаемой формулы изобретения данная химическая формула или наименование будут охватывать все их стерео- и оптические изомеры и рацематы, где такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы включены в объем настоящего изобретения. Многие геометрические изомеры по C=C двойным связям, C=N двойным связям, кольцевым системам и тому подобное могут также присутствовать в этих соединениях, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. Описаны цис- и транс- (или E- и Z-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению и

могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде разделенных изомерных форм. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Оптически активные формы могут быть получены разделением рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных материалов. Все способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению, и промежуточные соединения, полученные в нем, считаются частью настоящего изобретения. При получении энантиомерных или диастереомерных продуктов они могут быть разделены с помощью обычных методик, например путем хроматографии или фракционной кристаллизации. В зависимости от условий способа конечные продукты по настоящему изобретению получают либо в свободной (нейтральной) форме, либо в форме соли. Как свободная форма, так и соли этих конечных продуктов включены в объем настоящего изобретения. При желании, одна форма соединения может быть преобразована в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть превращены в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или другую соль, смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на индивидуальные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, свободная форма и их соли, могут существовать в нескольких таутомерных формах, в которых атомы водорода перемещаются в другие части молекулы, и вследствие этого перегруппировываются химические связи между атомами молекул. Следует понимать, что все таутомерные формы, если они могут существовать, включены в объем изобретения.

Термин "стереоизомер" относится к изомерам идентичного состава, которые отличаются расположением их атомов в пространстве. Энантиомеры и диастереомеры являются примерами стереоизомеров. Термин "энантиомер" относится к одной паре молекул, которые являются неналагающимся зеркальным отображением друг друга. Термин "диастереомер" относится к стереоизомерам, которые не являются зеркальным отображением. Термин "рацемат" или "рацемическая смесь" относится к композиции, состоящей из эквимолярных количеств двух энантиомерных соединений, где эта композиция лишена оптической активности.

Символы "R" и "S" представляют собой конфигурацию заместителей вокруг хирального углеродного атома(ов). Изомерные хараркеристики "R" и "S" используют, как здесь описано, для указания конфигурации(ий) атома относительно основной молекулы и предназначены для использования, как описано в литературе (Рекомендации IUPAC 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).

Термин "хиральный" относится к такой структурной характеристике молекулы, которая делает невозможным наложение ее на ее зеркальное отображение. Термин "гомохиральный" относится к уровню энантиомерной чистоты. Термин "оптическая активность" относится к степени, в которой гомохиральная молекула или нерацемическая смесь хиральных молекул вращает плоскость поляризованного света.

В контексте данного документа термин "алкил" или "алкилен" предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с нормальной цепью, имеющих определенное количество атомов углерода. Например, "C_1 до C_{10} алкил" или "C_{1-10} алкил" (или алкилен) предназначен для включения C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9 и C_{10} алкильных групп. В дополнение, например, "C_1 до C_6 алкил" или "C_1-C_6 алкил" обозначает алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной, по меньшей мере, при этом один атом водорода заменяется другой химической группой. Пример алкильных групп включает, но не ограничивается ими, метил (Me), этил (Et), пропил (e.g., н-пропил и изопропил), бутил (e.g., н-бутил, изобутил, трет-бутил) и пентил (e.g., н-пентил, изопентил, неопентил). Когда используется термин "C_0 алкил" или "C_0 алкилен", он предназначается для обозначения прямой связи.

Термин "алкенил" или "алкенилен" предназначен для включения углеводородных цепей либо нормальной, либо разветвленной конфигурации, имеющих определенное число атомов углерода и одну или более, предпочтительно от одной до двух, углерод-углеродных двойных связей, которые могут встречаться в любой стабильной точке на протяжении цепи. Например, "C_2 до C_6 алкенил" или "C_{2-6} алкенил" (или алкенилен) предназначен для включения C_2, C_3, C_4, C_5 и C_6 алкенильных групп. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил и 4-метил-3-пентенил.

"Алкинил" или "алкинилен" предназначен для включения углеводородных цепей либо нормальной, либо разветвленной конфигурации, имеющих одну или более, предпочтительно от одной до трех, углерод-углеродных тройных связей, которые могут встречаться в любой стабильной точке на протяжении цепи. Например, "C_2 до C_6 алкинил" или "C_{2-6} алкинил" (или алкинилен) предназначен для включения C_2, C_3, C_4, C_5 и C_6 алкинильных групп, таких как этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил. Термин "алкокси" или "алкилокси" относится к -О-алкильной группе. "C_1 до C_6 алкокси" или "C_{1-6} алкокси" (или алкилокси) предназначен для включения C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 и C_6 алкоксигрупп. Пример алкоксигрупп включает, но не ограничивается ими, метокси, этокси, пропокси (e.g., н-пропокси и изопропокси) и трет-бутокси. Подобным образом термин "алкилтио" или "тиоалкокси" означает алкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, соединенных через серный мостик; например метил-S- и этил-S-.

"Гало" или "галоген" включает фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и иод (I). "Галоалкил" предназначен

для включения насыщенных алифатических углеводородных групп либо с нормальной, либо с разветвленной цепью, имеющих определенное число атомов углерода, замещенных 1 или более галогеном. Примеры галоалкила включают, но не ограничиваются ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галоалкила также включают "фторалкил", который предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп либо с нормальной, либо с разветвленной цепью, имеющих определенное число атомов углерода, замещенных 1 или более атомом фтора.

"Галоалкокси" или "галоалкилокси" отображает галоалкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, соединенных через кислородный мостик. Например, "C_1 до C_6 галоалкокси" или "C_{1-6} галоалкокси" предназначен для включения C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 и C_6 галоалкоксигрупп. Примеры галоалкокси включают, но не ограничиваются ими, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафторэтокси. Подобным образом "галоалкилтио" или "тиогалоалкокси" представляет галоалкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, соединенных через серный мостик; например трифторметил-S- и пентафторэтил-S-. Термин "карбокси" относится к группе -C(=O)OH.

Термин "алкоксикарбонил" относится к группе $-C(=O)OR^W$, где R^W представляет собой алкил, замещенный алкил, циклоалкил или замещенный циклоалкил.

Термин "циклоалкил" относится к циклическим алкильным группам, включающим моно-, би- или полициклическую кольцевую систему. "C_3 до C_7 циклоалкил" или "C_{3-7} циклоалкил" предназначен для включения C_3, C_4, C_5, C_6 и C_7 циклоалкильных групп. Пример циклоалкильных групп включает, но не ограничивается ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, включены в определение "циклоалкил".

Используемый здесь термин "карбоцикл" или "карбоциклический остаток" означает любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членное бициклическое или трициклическое кольцо, каждое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, фторенил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, кольца с мостиковой связью также включены в определение карбоцикла (e.g., [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительными карбоциклами, если не указано иное, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил и инданил. Когда используется термин "карбоцикл", он предназначен для включения термина "арил". Кольцо с мостиковой связью возникает, когда один или более атомов углерода связаны двумя несмежными атомами углерода. Предпочтительные варианты мостиковой связи представляют собой один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо имеет мостиковую связь, перечисленные заместители для кольца также могут присутствовать в мостиковой связи.

Использованный здесь термин "бициклический карбоцикл" или "бициклическая карбоциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную карбоциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из этих двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензольное кольцо, конденсированное со вторым кольцом; и второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может присоединяться к его боковой группе через любой атом углерода, что в результате приводит к стабильной структуре. Бициклическая карбоциклическая группа, описанная в данном документе, может быть замещена любым атомом углерода, если полученное в результате соединение является стабильным. Примеры бициклической карбоциклической группы представляют собой, но не ограничиваются ими, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

"Арил" группы относятся к моноциклическим или полициклическим ароматическим углеводородам, включающим, например, фенил, нафтил и фенантранил. Арильные фрагменты хорошо известны и описаны, например, в Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, New York (1997). "C_6 до C_{10} арил" или "C_{6-10} арил" относится к фенилу и нафтилу. Если не указано иное, "арил", "C_6 до C_{10} арил" или "C_{6-10} арил" или "ароматический остаток" может быть незамещен или замещен от 1 до 5 группами, предпочтительно от 1 до 3 групп, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H и CO_2CH_3.

Термин "арилалкилокси" относится к арилалкилу, связанному через кислородную связь (-O-арилалкил).

Используемый здесь термин "бензил" относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода заменен фенильной группой, где указанная фенильная группа может быть необязательно замещена от 1 до 5 групп, предпочтительно от 1 до 3 групп, OH, OCH_3, Cl, F, Br, I, CN, NO_2, NH_2, $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3, OCF_3, $C(=O)CH_3$, SCH_3, $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3, CH_2CH_3, CO_2H и CO_2CH_3.

Используемый здесь термин "гетероцикл" или "гетероциклическая группа" означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным, и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и включающее любую полициклическую группу, в которой любые определенные выше гетероциклические кольца являются конденсированными с бензольным кольцом. Гетероатомы азот и сера необязательно могут быть окислены (i.e., $N\rightarrow O$ и $S(O)_p$, где p имеет значения 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещен или незамещен (i.e., N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если они определены). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что в результате приводит к стабильной структуре. Гетероциклические кольца, описанные здесь, могут быть замещены атомом углерода или азота, если полученное в результате соединение является стабильным. Азот в гетероцикле необязательно может быть кватернизован. Предпочтительно, что когда общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются смежными по отношению друг к другу. Когда используется термин "гетероцикл", он включает термин гетероарил.

Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, акридинил, азетидинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, имидазолопиридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохромапил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолопиридинил, изоксазолил, изоксазолопиридинил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолопиридинил, оксазолидинилперимидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазолопиридинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Также включенными являются конденсированные кольцевые и спиросоединения, содержащие, например, вышеуказанные гетероциклы.

Примеры от 5- до 10-членных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1H-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, изоксазолопиридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазолопиридинил, тиазолопиридинил, оксазолопиридинил, имидазолопиридинил и пиразолопиридинил. Примеры 5- до 6-членных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил. Также включенными являются конденсированные кольцевые и спиросоединения, содержащие, например, вышеуказанные гетероциклы.

Используемый здесь термин "бициклический гетероцикл" или "бициклическая гетероциклическая группа" обозначает стабильную 9- или 10-членную гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членную моноциклическую ароматическую кольцевую группу, содержащую 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензокольцо, каждое из которых конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным и содержит 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензольным, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к боковой группе с помощью любого гетероатома или атома углерода, что в результате приводит к стабильной структуре. Описанная здесь бициклическая гетероциклическая группа может быть замещена атомом углерода или азота, если

полученное в результате соединение является стабильным. Предпочтительно, что когда общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются смежными по отношению друг к другу. Предпочтительно, когда общее количество атомов S и O в гетероцикле не более 1. Примеры бициклической гетероциклической группы представляют собой, но не ограничиваются ими, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиназолинил, индолил, изоиндолил, индолинил, 1H-индазолил, бензимидазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

Используемый здесь термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" означает стабильные моноциклические и полициклические ароматические углеводороды, которые включают по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают, без ограничения, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются замещенными или незамещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (i.e., N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если это определено). Гетероатомы азот и сера могут необязательно быть окислены (i.e., $N\rightarrow O$ и $S(O)_p$, где p имеет значения 0, 1 или 2).

Мостиковые кольца также являются включенными в определение гетероцикла. Мостиковое кольцо образуется, когда один или более атомов (i.e., C, O, N или S) связывают два несмежных атома углерода или азота. Примеры мостиковых колец включают, но не ограничиваются ими, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Следует отметить, что мостиковая связь всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо соединяется мостиковой связью, заместители, перечисленные для кольца, также могут присутствовать в мостиковой связи.

Термин "противоион" используется для отображения отрицательно заряженных веществ, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат.

Когда указанное кольцо используется в кольцевой структуре, это означает, что эта кольцевая структура может быть насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной. Упомянутый здесь термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один атом водорода заменен неводородной группой, при условии, что сохраняется нормальная валентность и что это замещение в результате приводит к стабильному соединению. Когда заместитель представляет собой кето (i.e., =O), тогда на атоме замещаются 2 водорода. Кето-заместители не присутствуют в ароматическом фрагменте. Когда указано, что кольцевая система (e.g., карбоциклическая или гетероциклическая) является замещенной карбонильной группой или двойной связью, предполагается, что эта карбонильная группа или двойная связь является частью (i.e., в пределах) этого кольца. Кольцевые двойные связи в контексте данного документа представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними атомами кольцевой группы (e.g., C=C, C=N или N=N).

В случаях, где присутствуют атомы азота (e.g., амины) в соединениях по настоящему изобретению, они могут быть превращены в N-оксиды обработкой окисляющим веществом (e.g., mCPBA и/или пероксидами водорода) для получения других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, рассматриваются указанные и заявленные атомы азота, охватывающие как указанный азот, так и его производное N-оксид ($N\rightarrow O$). Когда любая переменная встречается более одного раза в любой составляющей или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если группа, как показано, замещена 0-3 R группами, то указанная группа может быть необязательно замещена до трех R группами, и в каждом случае R независимо выбран из определения для R. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Когда связь с заместителем показана пересекающей связь, соединяющую два атома в кольце, то такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Когда заместитель перечислен без указания атома, к которому такой заместитель присоединен в остальной части соединения данной формулы, то такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках обоснованного медицинского заключения приемлемы для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Как используется в настоящем документе, термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицируют путем получения его

кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, минеральные или органические кислые соли основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли включают обычно применяемые нетоксичные соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных или органических кислот. Например, такие обычно применяемые нетоксичные соли включают соли, получаемые из неорганических кислот, таких как соляная, бромисто-водородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная; и соли, получаемые из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памоевая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изэтионовая.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, с помощью общепринятых химических методик. Как правило, такие соли могут быть получены путем реакции свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания, или кислоты в воде или органическом растворителе, или их смеси; обычно предпочтительной является неводная среда, такая как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей находятся в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которых включено в данное описание посредством ссылки.

В дополнение соединения формулы (I) могут иметь формы пролекарства. Любое соединение, которое будет преобразовано in vivo с получением биологически активного соединения (i.e., соединение формулы (I)), представляет собой пролекарство в пределах объема и сущности изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области. Для примеров таких производных пролекарств см.

a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);

c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);

d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); and

e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

Соединения, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые используются в качестве пролекарств, будучи гидролизуемыми в организме с образованием соединений формулы I в чистом виде. Такие пролекарства предпочтительно вводятся перорально, так как гидролиз во многих случаях происходит преимущественно под воздействием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, когда сложный эфир сам по себе активен, или в тех случаях, когда гидролиз происходит в крови.

Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формулы I включают C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C_{1-6} алканоилокси-C_{1-6} алкил (e.g., ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), C_{1-6}алкоксикарбонилокси-C_{1-6}алкил (e.g., метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, применяемые, например, в областях, связанных с пенициллином и цефалоспорином. Такие сложные эфиры могут быть получены с помощью общепринятых методик, известных в данной области.

Получение пролекарств хорошо известно в данной области и описано, например, в King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Настоящее изобретение предназначено для включения всех изотопов атомов, встречающихся в соединениях по изобретению. Изотопы включают такие атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но различные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничений, изотопы водорода включают дейтерий и тритий. Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C. Соединения по изобретению, меченные изотопами, обычно могут быть получены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в данном документе, с использованием соответствующего меченного изотопами реагента вместо немеченного реагента, используемого в противном случае. Такие соединения имеют множество потенциальных областей применения, например, в виде стандартов и реагентов в определении способности потенциального фармацевтического соединения связываться с белками-мишенями или рецепторами или для исследования способности соединений по изобретению связываться с биологическими рецепторами in vivo или in vitro. Термины "стабильное соединение" и "стабильная структура" предназначены для указания соединения, которое достаточно устой-

ние" и "стабильная структура" предназначены для указания соединения, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать очистку до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и технологию приготовления в эффективное терапевтическое вещество. Предпочтительно, чтобы соединения по настоящему изобретению не содержали N-гало, $S(O)_2H$ или S(O)H группу.

Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения по данному изобретению с одной или более молекулами растворителя, либо органического, либо неорганического. Это физическая ассоциация предусматривает образование водородной связи. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в регулярном расположении и/или неупорядоченном расположении. Сольват может включать или стехиометрическое, или нестехиометрическое количество молекул растворителя. Термин "сольват" охватывает как жидкую фазу, так и поддающиеся отделению сольваты. Примеры сольватов включают, но не ограничиваются ими, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации, как правило, известны в данной области.

Используемые здесь сокращения определяются следующим образом: "1×" однократно, "2×" дважды, "3×" трижды, "°C" для градусов Цельсия, "eq" для эквивалента или эквивалентов, "g" для грамма или граммов, "mg" для миллиграмма или миллиграммов, "L" для литра или литров, "mL" для миллилитра или миллилитров, "μL" для микролитра или микролитров, "N" для нормальности, "M" для молярности, "mmol" для миллимоля или миллимолей, "min" для минуты или минут, "h" для часа или часов, "rt" для комнатной температуры, "RT" для времени удерживания, "atm" для атмосферы, "psi" для фунтов на квадратный дюйм, "conc." для концентрации, "sat" или "saturated" для насыщенный, "MW" для молекулярной массы, "mp" для точки плавления, "ee" для энантиомерного избытка, "MS" или "Mass Spec" для масс-спектрометрии, "ESI" для ионизации электрораспылением, "HR" для высокого разрешения, "HRMC" для масс-спектрометрии с высоким разрешением, "LCMS" для жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, "HPLC" для жидкостной хроматографии высокого давления, "RP HPLC" для обращенофазовой HPLC, "TLC" или "tic" для тонкослойной хроматографии, "NMR" для ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, "nOe" для спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, "^{1}H" для протона, "δ" для дельты, "s" для синглета, "d" для дублета, "t" для триплета, "q" для квартета, "m" для мультиплета, "br" для широкого, "Hz" для герц, и "α", "β", "R", "S", "E" и "Z" представляют собой стереохимические обозначения, хорошо известные специалисту в данной области техники.

Me	Метил
Et	Этил
Pr	Пропил
i-Pr	Изопропил
Bu	Бутил
i-Bu	Изобутил
t-Bu	*трет*-Бутил
Ph	Фенил
Bn	Бензил
Boc	*трет*-Бутилоксикарбонил
AcOH или HOAc	уксусная кислота
$AlCl_3$	хлорид алюминия
AIBN	Азобисизобутиронитрил
BBr_3	трехбромистый бор
BCl_3	трихлорид бора

BEMP	2-*трет*-бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-диазафосфорин
реагент BOP	бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат
реагент Бургесса	1-метокси-N-триэтиламмониосульфонил-метанимидат
CBz	карбобензилокси
CH_2Cl_2	Дихлорметан
CH_3CN или ACN	Ацетонитрил
$CDCl_3$	дейтеро-хлороформ
$CHCl_3$	Хлороформ
mCPBA или m-CPBA	*мета*-хлорпербензойная кислота
Cs_2CO_3	карбонат цезия
$Cu(OAc)_2$	ацетат меди (II)
Cy_2NMe	N-циклогексил-N-метилциклогексанамин
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DEA	диэтиламин
Десс-Мартин	1,1,1-три(ацетокси)-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3-(1H)-он
DIC или DIPCDI	диизопропилкарбодиимид
DIEA, DIPEA или Основание Хунига	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
cDNA	добавочный DNA
Dppp	(*R*)-(+)-1,2-бис(дифенилфосфино)пропан
DuPhos	(+)-1,2-бис((2S,5S)-2,5-диэтилфосфолано)бензол
EDC	*N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид
EDCI	*N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид гидрохлорид
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
(*S,S*)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-бис((2S,5S)-2,5-диэтилфосфолано)бензол(1,5-циклооктадиен)родия (I) трифторметансульфонат
Et_3N или TEA	триэтиламин

EtOAc	этилацетат
Et_2O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
GMF	фильтр из микроволокнистого стекла
Граббс (II)	(1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор (фенилметилен)(трициклогексилфосфин)рутений
HCl	соляная кислота
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N*,*N*,N′,N′-тетраметилуроний гексафторфосфат
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)пипераксин-1-этансульфоновая кислота
Hex	гексан
HOBt или HOBT	1-гидроксибензотриазол
H_2SO_4	серная кислота
K_2CO_3	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
K_3PO_4	фосфат калия
LAH	алюмогидрид лития
LG	замещаемая группа
LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
$MgSO_4$	сульфат магния
MCOH или MCA	метилсульфоновая кислота
NaCl	хлорид натрия
NaH	гидрид натрия
$NaHCO_3$	бикарбонат натрия
Na_2CO_3	карбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na_2SO_3	сульфит натрия
Na_2SO_4	сульфат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NH_3	аммиак
NH_4Cl	хлорид аммония
NH_4OH	гидроксид аммония
OTf	трифлат или трифторметансульфонат

$Pd_2(dba)_3$	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
$Pd(OAc)_2$	ацетат палладия (II)
Pd/C	палладий на угле
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1′-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II)
Ph_3PCl_2	трифенилфосфин дихлорид
PG	защитная группа
$POCl_3$	оксихлорид фосфора
i-PrOH или IPA	изопропанол
PS	полистирол
SEM-Cl	2-(триметилсилил)этоксиметил хлорид
SiO_2	оксид кремния
$SnCl_2$	хлорид олова (II)
TBAI	тетра-*н*-бутиламмония иодид
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
$TMCCHN_2$	триметилсилилдиазометан
T3P	пропан фосфиновой кислоты ангидрид
TRIS	трис (гидроксиметил) аминометан

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены несколькими способами, известными специалистам в области органического синтеза.

IV. Биология

Помимо того что свертывание крови имеет существенное значение для регулирования гемостаза организма, оно также вовлекается во многие патологические состояния. При тромбообразовании может сформироваться сгусток крови или тромб, который локально препятствует циркуляции, вызывая местное малокровие и повреждение органа. С другой стороны, в процессе, известном как закупорка сосуда, сгусток может переместиться и затем попасть в периферический сосуд, где он снова вызывает местное малокровие и повреждение органа. Болезни, возникающие в результате патологического образования тромба, в совокупности относятся к тромбоэмболическим заболеваниям. Они включают острый коронарный синдром, нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, тромбоз в полости сердца, ишемический инсульт, тромбоз глубоких вен, окклюзионную болезнь периферических артерий, транзиторную ишемическую атаку и тромбоэмболию легочной артерии. Кроме того, тромбоз происходит на искусственных поверхностях, находящихся в контакте с кровью, включая катетеры, стенты, искусственные клапаны сердца, а также гемодиализные мембраны.

Риску развития тромбоза способствуют некоторые патологические состояния. Например, травма внутренней стенки сосуда, снижение скорости тока крови и повышение свертываемости крови. Эти факторы риска в совокупности известны как триада Вирхова (Colman, R.W. et al., eds., Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice, 5th Edition, p. 853, Lippincott Williams & Wilkins (2006)).

Пациентам с риском развития тромбоэмболических заболеваний часто назначают антитромботические средства из-за присутствия одного или нескольких провоцирующих факторов риска из триады Вирхова, чтобы предотвратить образование окклюзионного тромба (первичная профилактика). Например, в случае ортопедической хирургии (например, при эндопротезировании бедренного и коленного суставов), антитромботическое средство часто вводят перед хирургическим вмешательством. Антитромботическое средство уравновешивает протромботический стимул, вызванный изменениями скорости тока крови в сосудах (застоем), потенциальной хирургической травмой стенки сосуда, а также изменениями в составе крови из-за острофазного ответа, связанного с операцией. Другим примером использования антитромботического средства для первичной профилактики является прием аспирина, ингибитора активации тромбоцитов, пациентами с риском развития тромботического сердечно-сосудистого заболевания. Широко известные факторы риска в этой области включают возраст, мужской пол, гипертонию, сахарный диабет, нарушение липидного обмена и ожирение. Антитромботические средства также показаны для вторичной профилактики после первоначального тромботического эпизода. Например, пациенты с мутациями фактора V (известного также как фактор V Leiden) и дополнительными факторами риска (например, беременность), принимают противосвертывающие средства, чтобы предотвратить повторное появление венозного тромбоза. Другой пример включает вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с историей острого инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома. В клинических

условиях может быть использована комбинация аспирина и клопидогреля (или других тиенопиридинов) для предотвращения повторного тромботического осложнения.

Антитромботические средства также показаны для лечения болезненного состояния (то есть остановки его развития) после того, как болезнь уже началась. Например, пациентов, страдающих тромбозом глубоких вен, лечат антикоагулянтами (например, гепарином, варфарином или LMWH (низкомолекулярным гепарином)), чтобы предотвратить дальнейшее развитие венозного окклюзионного заболевания. В динамике эти агенты также вызывают регрессию болезненного состояния из-за того, что баланс между протромботическими факторами и антикоагулянтыми/профибринолитическими путями изменяется в пользу последних. Примеры, касающиеся артериальной сосудистой системы, включают лечение больных с острым инфарктом миокарда или острым коронарным синдромом с применением аспирина и клопидогреля, предотвращающих дальнейшее развитие закупорки сосудов и в конечном итоге ведущих к регрессии тромботических окклюзии.

Таким образом, антитромботические средства широко используются для первичного и вторичного предупреждения (то есть профилактики или снижения риска) тромбоэмболических расстройств, а также для лечения уже существующего тромботического процесса. Лекарственные средства, ингибирующие коагуляцию крови, или антикоагулянты, являются "основными средствами для профилактики и лечения тромбоэмболических заболеваний" (Hirsh, J. et al., Blood, 105:453-463 (2005)). Альтернативный путь инициации сворачивания крови может иметь место, когда кровь находится в контакте с искусственными поверхностями (например, во время гемодиализа, при операциях на сердце или сосудах с использованием искусственного кровообращения, при контакте с сосудистыми трансплантатами, при бактериальном сепсисе), с поверхностями клеток, клеточными рецепторами, продуктами клеточного распада, ДНК, РНК и экстрацеллюлярными матриксами. Этот процесс также называется контактной активацией. Поверхностная абсорбция фактора XII приводит к конформационному изменению молекулы фактора XII, тем самым к облегчению активации молекул до протеолитически активных молекул фактора XII (фактора XIIa и фактора XIIf). Фактор XIIa (или XIIf) имеет ряд белков-мишеней, включая прекалликреин плазмы и фактор XI. Активный калликреин плазмы дополнительно активирует фактор XII, что приводит к увеличению контактной активации. Альтернативно, пролилкарбоксилпептидаза сериновой протеазы может активировать калликреин плазмы, связанный с высокомолекулярным кининогеном в мультибелковом комплексе, образованном на поверхности клеток и матриксов (Shariat-Madar et al., Blood, 108:192-199 (2006)). Контактная активация представляет собой опосредованный поверхностью процесс, частично ответственный за регулирование тромбоза и воспаление, и опосредуется, по меньшей мере частично, фибринолитическим-, комплементарным-, кининоген/кининовым- и другими гуморальными и клеточными путями (для рассмотрения, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", Hemostasis and Thrombosis, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., "Contact Activation", Thrombosis and Hemorrhage, pp. 105-128 (1998)). Биологическая значимость системы контактной активации тромбоэмболических заболеваний подтверждается фенотипом мышей, дефицитных по фактору XII. Более конкретно, мышей, дефицитных по фактору XII, защищали от тромботической окклюзии сосудов в нескольких моделях тромбоза, а также в моделях инсульта, при этом фенотип мышей, дефицитных по фактору XII, был идентиченым с фенотипом мышей, дефицитных по фактору XI (Renne et al., J. Exp. Med., 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., J. Exp. Med., 203:513-518 (2006)) То обстоятельство, что фактор XI находится ниже на пути от фактора XIIa в сочетании с идентичным фенотипом XII- и XI-дефицитных мышей, наводит на мысль, что система контактной активации может играть значимую роль в активации фактора XI in vivo. Фактор XI является зимогеном трипсиноподобной сериновой протеазы и присутствует в плазме в относительно низкой концентрации. Протеолитическая активация на внутренней связи R369-I370 продуцирует тяжелую цепь (369 аминокислот) и легкую цепь (238 аминокислот). Последняя содержит типовую трипсиноподобную каталитическую триаду (H413, D464 и S557). Активация фактора XI тромбином, как полагают, происходит на отрицательно заряженных поверхностях, наиболее вероятно, на поверхности активированных тромбоцитов. Тромбоциты содержат специфические сайты высокой аффинности (0,8 нм) (130-500/тромбоцит) к активированному фактору XI. После активации фактор XIa сохраняет поверхностную связь и распознает фактор IX как свой обычный макромолекулярный субстрат (Galiani, D., Trends Cardiovasc. Med., 10:198-204 (2000)).

В дополнение к механизмам активации по петле обратной связи, описанным выше, тромбин активирует ингибитор фибринолиза, активированный тромбином (TAFI), то есть карбоксипептидазу плазмы, которая отщепляет С-концевые лизиновый и аргининовый остатки на фибрине, снижая способность фибрина усиливать активацию плазминогена, зависимую от активации плазминогена тканевого типа (tPA). В присутствии антител к FXIa лизис кровяного сгустка может происходить более быстро независимо от концентрации TAFI в плазме (Bouma, B.N. et al., Thromb. Res., 101:329-354 (2001)). Таким образом, ингибиторы фактора XIa, как ожидается, являются антикоагулянтными и профибринолитическими.

Дополнительные доказательства антитромбоэмболических эффектов нацеливания на фактор XI происходят из данных исследования мышей, дефицитных по фактору XI. Было показано, что полный дефицит fXI защищал мышей от тромбоза сонной артерии, индуцированного хлоридом железа ($FeCl_3$) (Rosen et al., Thromb. Haemost., 87:774-777 (2002); Wang et al., J. Thromb. Haemost., 3:695-702 (2005)).

Кроме того, дефицит фактора XI спасает перинатальный летальный фенотип полной недостаточности белка C (Chan et al., Amer. J. Pathology, 158:469-479 (2001)). Кроме того, перекрестная реактивность бабуинов, функция, блокирующая антитела к человеческому фактору XI, защищают от тромбоза артериально-венозного шунта бабуина (Gruber et al., Blood, 102:953-955 (2003)). Доказательство антитромботического эффекта низкомолекулярных ингибиторов фактора XIa также представлено в опубликованной патентной заявке США № 2004/0180855 A1. Взятые вместе эти исследования позволяют предположить, что нацеливание на фактор XI снизит предрасположенность к тромботическим и тромбоэмболическим заболеваниям. Генетические данные показывают, что фактор XI не требуется для нормального гомеостаза, который допускает профиль большей безопасности механизма фактора XI по сравнению с конкурентными антитромботическими механизмами. В противоположность гемофилии A (дефициту фактора VIII) или гемофилии B (дефициту фактора IX) мутации гена фактора XI, вызывающего дефицит фактора XI (гемофилия C), приводят только к легкому до умеренного геморрагическому диатезу, который характеризуется прежде всего послеоперационным или посттравматическим, но редко спонтанным кровотечением. Послеоперационное кровотечение происходит, главным образом, в ткани с высокими концентрациями эндогенной фибринолитической активности (например, в ротовой полости и мочеполовой системе). Преобладающая часть этих фактов была идентифицирована случайно, по предоперационному увеличению времени aPTT (активированное частичное тромбопластиновое время) (внутренней системы) без какой-либо предшествующей истории кровотечения.

Повышенная безопасность метода антикоагуляционной терапии, в основе которой лежит ингибирование фактора XIa, подтверждается также тем фактом, что "нокаутные" мыши с невыявляемым XI-факторным белком имели вполне нормальное развитие и обычную длительность жизни. При этом не было выявлено никаких свидетельств спонтанного кровотечения. Время aPTT (внутренняя система) увеличивалось зависимым от генной дозы образом. Интересно, что даже после сильного стимулирования системы свертывания крови (рассекание хвоста) длительность кровотечения не была намного большей, чем у диких и гетерозиготных мышат из одного помета (Gailani, D., Frontiers in Bioscience, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al., Blood Coagulation and Fibrinolysis, 8:134-144 (1997). Эти наблюдения, взятые вместе, позволяют предположить, что высокие уровни ингибирования фактора XIa должны легко переноситься пациентами. Это находится в противоречии с нацеленными на гены экспериментами с другими факторами коагуляции за исключением фактора XII.

Активация in vivo фактора XI может быть определена путем образования комплексов либо с ингибитором C1, либо с α-1 антитрипсином. В исследовании с участием 50 пациентов с острым инфарктом миокарда (AMI), около 25% пациентов имели значения выше верхнего нормального диапазона комплексного твердофазного имуноферментного анализа ELISA. Это исследование можно рассматривать как доказательство того, что, по меньшей мере, в субпопуляции пациентов с AMI активация фактора XI вносит вклад в образование тромбина (Minnema, M.C. et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 20:2489-2493 (2000)). Другое исследование устанавливает положительную корреляцию между степенью коронарного атеросклероза и фактором XIa в комплексе с α-1 антитрипсином (Murakami, T. et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 15:1107-1113 (1995)). Еще в одном исследовании уровни фактора XI выше 90-го процентиля у пациентов были связаны с 2,2-кратным увеличением риска возникновения венозного тромбоза (Meijers, J.C.M. et al., N. Engl. J. Med., 342:696-701 (2000)).

Калликреин плазмы представляет собой зимоген трипсиноподобной сериновой протеазы и присутствует в плазме в количестве от 35 до 50 мкг/мл. Структура его гена подобна структуре гена фактора XI. В общем, аминокислотная последовательность калликреина плазмы имеет 58% гомологию с фактором XI. Протеолитическая активация фактором XIIa на внутренней связи I 389 - R390 дает тяжелую цепь (371 аминокислот) и легкую цепь (248 аминокислот). Активный сайт плазменного калликреина содержится в легкой цепи. Легкая цепь плазменного калликреина вступает в реакцию с ингибиторами протеазы, включая α-2-макроглобулин и C1-ингибитор. Интересно, что гепарин значительно ускоряет ингибирование калликреина плазмы посредством антитромбина III в присутствии высокомолекулярного кининогена (HMWK). В крови преобладающая часть плазменного калликреина циркулирует в комплексе с HMWK. Калликреин плазмы расщепляет HMWK, чтобы освободить брадикинин. Высвобождение брадикинина приводит к увеличению проницаемости сосудов и расширению кровеносных сосудов (для просмотра, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", Hemostasis and Thrombosis, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier A.H., "Contact Activation", Thrombosis and Hemorrhage, pp. 105-128 (1998)).

Также является предпочтительным найти новые соединения, обладающие повышенной активностью в анализах тромбообразования in vitro в сравнении с известными ингибиторами серин-протеазы, таких как анализ активированного частичного тромбопластинового времени (aPTT) или протромбинового времени (PT). (Для описания анализов aPTT и PT см. Goodnight, S.H. et al., "Screening Tests of Hemostasis", Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide, 2nd Edition, pp. 41-51, McGraw-Hill, New York (2001)).

Также желательным и предпочтительным является найти соединения с предпочтительными и улучшенными характеристиками по сравнению с известными ингибиторами сериновой протеазы в одной

или нескольких следующих категориях, которые приведены в качестве примеров и не предназначены для ограничения, таких как: (a) фармакокинетические свойства, включая биологическую доступность при пероральном введении препарата, период полувыведения и коэффициент очищения; (b) фармацевтические свойства; (c) требования по дозировке; (d) факторы, снижающие колебания между максимальными и минимальными концентрациями препарата в крови в равновесном состоянии; (e) факторы, увеличивающие концентрацию активного препарата в ферменте; (f) факторы, уменьшающие ответственность за клинические взаимодействия лекарственных средств; (g) факторы, снижающие потенциал неблагоприятных побочных эффектов, включая селективность в сопоставлении с другими биологическими целями; и (h) факторы, снижающие производственные затраты или повышающие возможность практической реализации.

Доклинические исследования продемонстрировали значительные антитромботические эффекты ингибиторов низкомолекулярного фактора XIa на модели артериального тромбоза у кролика и крысы в дозах, которые сохраняли гемостаз (Wong P.C. et al., American Heart Association Scientific Sessions, Abstract No. 6118, November 12-15, 2006; Schumacher, W. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis, 3(Suppl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., European Journal of Pharmacology, pp. 167-174 (2007)). Дополнительно было замечено, что продление aPTT специфическими ингибиторами XIa in vitro, является хорошим прогностическим фактором эффективности в наших моделях тромбоза. Таким образом, aPTT тест in vitro может быть использован как косвенный показатель эффективности in vivo.

Используемый здесь термин "пациент" охватывает все виды млекопитающих. Используемый здесь термин "лечение" или "терапия" охватывает лечение болезненного состояния у млекопитающего, прежде всего у человека, и включает: (a) ингибирование болезненного состояния, то есть остановку его развития; и/или (b) облегчение болезненного состояния, т.е. регрессию болезненного состояния.

Используемый здесь термин "профилактика" или "предупреждение" охватывает профилактическое лечение субклинического болезненного состояния у млекопитающего, особенно у человека, направленное на снижение вероятности возникновения клинического болезненного состояния. Пациенты выбираются для превентивной терапии на основе факторов, которые, как известно, увеличивают риск клинического проявления болезни в сравнении с общим населением. "Профилактическую" терапию можно разделить на (a) первичную профилактику и (b) вторичную профилактику. Первичная профилактика определяется как лечение субъекта, у которого еще не проявилось состояние клинического заболевания, в то время как вторичная профилактика определяется как предупреждение вторичного проявления того же самого или подобного состояния клинического заболевания.

Используемое здесь выражение "снижение риска" охватывает терапию, которая снижает частоту развития состояния клинического заболевания. Как таковые первичная и вторичная профилактические терапии являются примером снижения риска. Выражение "терапевтически эффективное количество" предназначено, чтобы включить количество соединения по настоящему изобретению, которое является эффективным при введении одного соединения или в комбинации для ингибирования фактора XIa и/или калликреина плазмы и/или для предупреждения или лечения расстройств, перечисленных в данном документе. При применении к комбинации этот термин относится к объединенным количествам активных ингредиентов, которые приводят к профилактическому или терапевтическому эффекту, независимо от того, вводятся они в комбинации, последовательно или одновременно.

Термин "тромбоз", используемый здесь, относится к формированию или присутствию тромба (множественных тромбов); тромбообразованию в кровеносном сосуде, которое может вызвать ишемию или инфаркт тканей, питаемых кровеносными сосудами. Термин "эмболия", используемый здесь, относится к внезапной блокировке артерии тромбом или инородным материалом, который был принесен к месту его закрепления током крови. Термин "тромбоэмболия", используемый здесь, относится к нарушению проходимости кровеносного сосуда тромботическим материалом, принесенным током крови с места его образования, который закупоривает другой сосуд. Термин "тромбоэмболические расстройства" содержит в себе как "тромботические", так и "эмболические" расстройства (указанные выше).

Термин "тромбоэмболические заболевания", используемый здесь, включает артериальные сердечно-сосудистые тромбоэмболические заболевания, венозные сердечно-сосудистые или церебрально-васкулярные тромбоэмболические заболевания и тромбоэмболические заболевания в камерах сердца или в периферической части системы кровообращения. Термин "тромбоэмболические заболевания", используемый здесь, также включает в себя конкретные заболевания, выбранные безограничительно из нестабильной стенокардии или других острых коронарных синдромов, фибрилляции предсердий, первичного или повторного рецидива инфаркта миокарда, ишемической внезапной смерти, транзиторной ишемической атаки, инсульта, атеросклероза, окклюзионной болезни периферических артерий, венозного тромбоза, тромбоза глубоких вен, тромбофлебита, артериальной эмболии, коронарного артериального тромбоза, церебрального артериального тромбоза, церебральной эмболии, почечной эмболии, легочной эмболии и тромбоза, обусловленного медицинскими имплантатами, устройствами или процедурами, где кровь подвергается воздействию искусственных поверхностей, которые способствуют тромбообразованию. Медицинские имплантаты или устройства включают, но не ограничиваются ими, искусственные клапаны, постоянные катетеры, стенты, оксигенаторы крови, шунты, устройства сосудистого доступа, желудочковый

аппарат вспомогательного кровообращения и искусственные сердца или камеры сердца и сосудистые трансплантаты. Процедуры включают, но не ограничиваются ими, аппарат искусственного кровообращения, чрескожное коронарное вмешательство и гемодиализ. В другом варианте осуществления настоящего изобретения термин "тромбоэмболические заболевания" включает в себя острый коронарный синдром, инсульт, тромбоз глубоких вен и легочную эмболию.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения тромбоэмболических заболеваний, где тромбоэмболическое заболевание выбрано из нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки, инсульта, атеросклероза, окклюзионной болезни периферических артерий, венозного тромбоза, тромбоза глубоких вен, тромбофлебита, артериальной эмболии, коронарного артериального тромбоза, церебрального артериального тромбоза, церебральной эмболии, почечной эмболии, легочной эмболии и тромбоза, обусловленного медицинскими имплантатами, устройствами или процедурами, в которых кровь подвергается воздействию искусственной поверхности, способствующей тромбозу. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения тромбоэмболических заболеваний, где тромбоэмболическое заболевание выбрано из острого коронарного синдрома, инсульта, тромбоза, фибрилляции предсердий и тромбоза, обусловленного медицинскими имплантатами и устройствами.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу первичной профилактики тромбоэмболического заболевания, где тромбоэмболическое заболевание выбрано из нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда, ишемической внезапной смерти, транзиторной ишемической атаки, инсульта, атеросклероза, окклюзионной болезни периферических артерий, венозного тромбоза, тромбоза глубоких вен, тромбофлебита, артериальной эмболии, коронарного артериального тромбоза, церебрального артериального тромбоза, церебральной эмболии, почечной эмболии, легочной эмболии и тромбоза, обусловленного медицинскими имплантатами, устройствами или процедурами, в которых кровь подвергается воздействию искусственной поверхности, способствующей тромбообразованию. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу первичной профилактики тромбоэмболического заболевания, где тромбоэмболическое заболевание выбрано из острого коронарного синдрома, инсульта, венозного тромбоза и тромбоза, обусловленного медицинскими имплантатами и устройствами.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу вторичной профилактики тромбоэмболических заболеваний, где тромбоэмболические заболевания выбраны из нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома, фибрилляции предсердий, повторного рецидива инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки, инсульта, атеросклероза, окклюзионной болезни периферических артерий, венозного тромбоза, тромбоза глубоких вен, тромбофлебита, артериальной эмболии, коронарного артериального тромбоза, церебрального артериального тромбоза, церебральной эмболии, почечной эмболия, легочной эмболии и тромбоза, обусловленного медицинскими имплантатами, устройствами или процедурами, в которых кровь подвергается воздействию искусственной поверхности, которая способствует тромбообразованию. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу вторичной профилактики тромбоэмболического заболевания, где тромбоэмболическое заболевание выбрано из острого коронарного синдрома, инсульта, фибрилляции предсердий и венозного тромбоза.

Термин "инсульт", используемый здесь, относится к эмболическому инсульту или к атеротромботическому инсульту, возникающему в результате окклюзионного тромбоза общей сонной артерии, внутренней сонной артерии или внутричерепральных артерий. Следует отметить, что тромбоз включает закупорку сосудов (например, после шунтирования) и реокклюзию (например, во время или после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики). Тромбоэмболические заболевания могут возникнуть в результате условий, включая, но не ограничиваясь ими, атеросклероз, хирургию или хирургические осложнения, продолжительную иммобилизацию, артериальную фибрилляцию, врожденную тромбофилию, рак, диабет, влияние лекарственных средств или гормональных препаратов и осложнения беременности.

Тромбоэмболические заболевания часто встречаются у пациентов, страдающих атеросклерозом. Факторы риска развития атеросклероза включают, но не ограничиваются ими, мужской пол, возраст, артериальную гипертонию, нарушения липидного обмена и сахарный диабет. Факторы риска развития атеросклероза являются в то же самое время факторами риска осложнений атеросклероза, то есть тромбоэмболических заболеваний. Подобно этому, артериальная фибрилляция часто ассоциируется с тромбоэмболическими заболеваниями. Факторы риска развития артериальной фибрилляции и последующих тромбоэмболических заболеваний включают сердечно-сосудистые заболевания, ревматическую болезнь сердца, неревматическую аномалию митрального клапана, гипертоническое сердечно-сосудистое заболевание, хроническое заболевание легких и разнообразие других нарушений сердечной деятельности, а также тиреотоксикоз. Сахарный диабет часто связывается с атеросклерозом и тромбоэмболическими заболеваниями. Факторы риска развития диабета наиболее распространенного 2 типа включают, но не ограничиваются ими, семейный анамнез, ожирение, отсутствие физической активности, расу/этническую принадлежность, нарушенную гликемию натощак или тест на толерантность к глюкозе в прошлом, исто-

рию гестационного сахарного диабета или родоразрешение "большой ребенок", гипертензию, низкий уровень холестерина ЛПВП и синдром поликистоза яичников.

Факторы риска развития врожденной тромбофилии включают мутацию, при которой белковый продукт экспрессии мутантного гена приобретает новые и патологические функции в факторах свертывания или мутациях с потерей функциии в антикоагулянтых или фибринолитических путях метаболизма.

Тромбоз тесно связан с различными типами опухолей, например с раком поджелудочной железы, раком молочной железы, опухолью мозга, раком легких, раком яичников, раком предстательной железы, злокачественными новообразованиями в желудочно-кишечном тракте и ходжкинскими или неходжкинскими лимфомами. Последние исследования показывают, что частота рака у пациентов, страдающих тромбозом, отражает частоту конкретного вида рака среди населения в целом (Levitan, N. et al., Medicine (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. et al., N. Engl. J. Med., 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. et al., JAMA, 293(6):715-722 (2005)). Вследствие этого наиболее распространенными видами рака, связанными с тромбозом у мужчин, являются рак простаты, рак прямой и толстой кишки, рак головного мозга и рак легких, а у женщин это рак молочной железы, рак яичника и рак легких. Наблюдаемая скорость развития венозной тромбоэмболии (VTE) у пациентов, больных раком, является значительной. Различные темпы развития VTE при различных типах опухолей, наиболее вероятно, связаны с выбором контингента больных.

Раковые больные с риском развития тромбоза могут обладать любым или всеми из следующих факторов риска: (i) стадия рака (например, наличие метастазов), (ii) наличие центральных венозных катетеров, (iii) хирургия и противораковая терапия, включая химиотерапию и (iv) гормональные и антиангиогенные лекарственные средства. Таким образом, общей клинической практикой является назначение пациентам, имеющим опухоли на поздней стадии, гепарина или низкомолекулярного гепарина для предупреждения тромбоэмболических заболеваний. Ряд препаратов низкомолекулярного гепарина был одобрен FDA для этих показаний.

Существуют три основные клинические ситуации, когда рассматривается возможность профилактики VTE при медицинском обследовании пациента со злокачественным образованием: (i) пациент прикован к постели в течение длительного периода времени; (ii) амбулаторный пациент проходит курс химиотерапии или облучения и (iii) пациент постоянно живет с центральными венозными катетерами. Нефракционированный гепарин (UFH) и низкомолекулярный гепарин (LMWH) являются эффективными антитромботическими средствами для больных раком, перенесших операцию (Mismetti, P. et al., British Journal of Surgery, 88:913-930 (2001)).

A. Анализы in vitro.

Эффективность соединений по настоящему изобретению как ингибиторов факторов свертывания крови XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, калликреина плазмы или тромбина может быть определена с использованием соответствующей очищенной сериновой протеазы и подходящего синтетического субстрата. Скорость гидролиза хромогенного или флюорогенного субстрата соответствующей сериновой протеазы измеряли как в отсутствие, так и в присутствии соединений по настоящему изобретению. Анализы проводили при комнатной температуре или при 37°C. Гидролиз субстрата приводил к выделению pNA (паранитроанилина), который контролировали методом спектрофотометрии, измеряя возрастание поглощения при 405 нм, или к выделению AMC (амино-метилкумарина), который контролировали методом спектрофлюорометрии, измеряя увеличение эмиссии при 460 нм с возбуждением при 380 нм. Уменьшение скорости поглощения или изменения флуоресценции в присутствии ингибитора служит признаком ингибирования действия ферментов. Такие способы известны специалистам в данной области. Результаты этого анализа выражали в виде константы ингибирования K_i. Определения фактора XIa выполняли в 50 мМ растворе буфера HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота) при pH 7.4, содержащем 145 мМ NaCl, 5 мМ KCl и 0.1% PEG 8000 (полиэтиленгликоль; JT Baker or Fisher Scientific).

Определения проводили с использованием очищенного фактора XIa человека при конечной концентрации 25-200 пМ (Haematologic Technologies) и синтетического субстрата S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX® or AnaSpec) при концентрации 0.0002-0.001 М.

Определения фактора VIIa выполняли в 0.005 М растворе хлорида кальция, 0.15 М хлорида натрия, 0.05 М буфера HEPES, содержащем 0.1% PEG 8000, при pH 7.5. Определения проводили с использованием очищенного человеческого фактора VIIa (Haematologic Technologies) или рекомбинантного человеческого фактора VIIa (Novo Nordisk) при конечной концентрации испытания 0.5-10 нМ, рекомбинантного растворимого тканевого фактора при концентрации 10-40 нМ и синтетического субстрата H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S-2288; CHROMOGENIX® or BMPM-2; AnaSpec) при концентрации 0.001-0.0075 М.

Определения фактора IXa выполняли в 0.005 М растворе хлорида кальция, 0.1 М хлорида натрия, 0,0000001 М рефлюдана (Berlex), 0.05 М TRIS (N-трис(гидроксиметил)аминометан) основания и 0.5% PEG 8000 при pH 7.4. Рефлюдан добавляли для ингибирования небольших количеств тромбина в коммерческих препаратах человеческого фактора IXa. Определения выполняли с использованием очищенного человеческого фактора IXa (Haematologic Technologies) при конечной концентрации испытания 20-100 нМ и синтетического субстрата PCIXA2100-B (CenterChem) или Pefafluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-

AMC; CenterChem) при концентрации 0.0004-0.0005 М. Определения фактора Xa выполняли в 0.1 М растворе натрий-фосфатного буфера при pH 7.5, содержащем 0.2 М хлорида натрия и 0.5% PEG 8000. Определения выполняли с использованием очищенного человеческого фактора Xa (Haematologic Technologies) при конечной концентрации анализа 150-1000 пМ и синтетического субстрата S-2222 (Bz-Ile-Glu (γ-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) при концентрации 0.0002-0.00035 М.

Определения фактора XIIa выполняли в 50 мМ растворе буфера HEPES при pH 7.4, содержащем 145 мМ NaCl, 5 мМ KCl и 0.1% PEG 8000. Определения выполняли с использованием очищенного человеческого фактора XIIa при конечной концентрации 4 нМ (American Diagnostica) и синтетического субстрата SPECTROZYME® #312 (H-D-CHT-Gly-L-Arg-pNA.2AcOH; American Diagnostica) при концентрации 0.00015 М. Определения калликреина плазмы выполняли в 0.1 М растворе натрий-фосфатного буфера при pH 7.5, содержащем 0.1-0.2 М хлорида натрия и 0.5% PEG 8000. Определения выполняли с использованием очищенного человеческого калликреина (Enzyme Research Laboratories) при конечной концентрации анализа 200 пМ и синтетического субстрата S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) при концентрации 0.00008-0.0004 М.

Определения тромбина выполняли в 0.1 М растворе натрий-фосфатного буфера при pH 7.5, содержащем 0.2 М хлорида натрия и 0.5% PEG 8000. Определения выполняли с использованием очищенного человеческого α-тромбина (Haematologic Technologies или Enzyme Research Laboratories) при конечной концентрации 200-250 пМ и синтетического субстрата S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX® or AnaSpec) при концентрации 0.0002-0.0004 М.

Константу Михаэлиса K_m, для гидролиза субстрата каждой протеазой определяли при 25°C или при 37°C. Значения K_i определяли, позволяя протеазе прореагировать с субстратом в присутствии ингибитора. Реакции оставляли протекать в течение периода времени 20-180 мин (в зависимости от протеазы) и определяли скорости (скорость абсорбции или изменения флуоресценции в зависимости от времени). Для расчета значений K_i были использованы следующие соотношения:

$(v_o-v_s)/v_s = I/(K_i(1+S/K_m))$ для конкурентного ингибитора с одним сайтом связывания; или

$v_s/v_o = A+((B-A)/(1+((IC_{50}/(I))^n)))$; и

$K_i = IC_{50}/(1+S/K_m)$ для конкурентного ингибитора,

где

v_o представляет собой скорость регулирования при отсутствии ингибитора;

v_s - скорость в присутствии ингибитора;

I - концентрацию ингибитора;

A - минимальную остаточную активность (обычно фиксированную на нуле);

B - максимальную остаточную активность (обычно фиксированную на 1.0);

n - коэффициент Хилла, меру количества и кооперативности потенциальных сайтов связывания ингибитора;

IC_{50} - концентрацию ингибитора, который обеспечивает 50% ингибирования при условиях анализа;

K_i - константу диссоциации фермент: ингибиторный комплекс;

S - концентрацию субстрата;

K_m - константу Михаэлиса для субстрата.

Селективность соединения может быть оценена, если взять отношение значения K_i для данной протеазы к значению K_i для интересующей протеазы (то есть селективность FXIa в сравнении с протеазой P = K_i для протеазы P/K_i для FXIa). Соединения с отношением селективности >20 считаются селективными. Соединения с отношением селективности >100 являются предпочтительными, и соединения с отношением селективности >500 являются более предпочтительными.

Эффективность соединений по настоящему изобретению как ингибиторов коагуляции может быть определена с использованием стандартного или модифицированного анализа коагулирующей активности. Увеличение времени свертывания крови в присутствии ингибитора является показателем антикоагуляции. Относительное время свертывания представляет собой время свертывания в присутствии ингибитора, деленное на время свертывания в отсутствии ингибитора. Результаты этого анализа могут быть выражены как IC1.5× или IC2×, то есть концентрация ингибитора, необходимая для увеличения времени свертывания на 50 или на 100% соответственно. IC1.5× или IC2× находятся путем линейной интерполяции кривой зависимости относительного времени свертывания от концентрации ингибитора, с использованием концентрации ингибитора, которая охватывает IC1.5× или IC2×.

Время свертывания определяются с использованием цитратной нормальной человеческой плазмы, а также плазмы, полученной от ряда лабораторных видов животных (например, крысы или кролика). Соединение разбавляется в плазме, начиная от исходного раствора 10 мМ DMSO (диметилсульфоксида). Конечная концентрация DMSO составляет менее 2%. Анализы свертывания плазмы проводили в автоматизированном коагулографе (Sysmex, Dade-Behring, Illinois). Аналогичным образом, время свертывания может быть определено на основании анализов лабораторных видов животных или людей, которым вводили соединения по изобретению.

Активированное частичное тромбопластиновое время (aPTT) определяется с использованием

ALEXIN® (Trinity Biotech, Ireland) или ACTIN® (Dade-Behring, Illinois), следуя указаниям в листовке-вкладыше в упаковке. Плазму (0.05 мл) нагревали до 37°C в течение 1 мин. К плазме добавляли ALEXIN® или ACTIN® (0.05 мл) и инкубировали в течение дополнительных от 2 до 5 мин. К реакционной смеси добавляли хлорид кальция (25 мМ, 0.05 мл), чтобы инициировать свертывание. Время свертывания представляет собой время в секундах от момента добавления хлорида кальция до момента обнаружения сгустка.

Протромбиновое время (PT) определяется с использованием тромбопластина (Thromboplastin C Plus or INNOVIN®, Dade-Behring, Illinois), следуя указаниям в листовке-вкладыше в упаковке. Плазму (0.05 мл) нагревали до 37°C в течение 1 мин. К плазме добавляли тромбопластин (0.1 мл), чтобы инициировать свертывание. Время свертывания представляет собой время в секундах от момента добавления тромбопластина до момента обнаружения сгустка.

Пояснительные примеры, представленные ниже, были испытаны в анализе фактора XIa, описанного выше, и была обнаружена имеющая ингибирующая фактор XIa активность. Наблюдался диапазон ингибиторной активности фактора XIa (значения K_i) в пределах ≤10 мкМ (10000 нм). В табл. 1 ниже перечислены значения K_i фактора XIa, измеренные для следующих примеров.

Таблица 1

Пример No.	Фактор XIa K_i (nM)
3	<5.00
5	5.52
11	69.44
15	<5.00
18	98.71
21	9.08
24	<5.00
26	177.50
32	11.43
39	10.82
40	<5.00
41	12.77
52	216.90
58	934.60
71	32.83
72	10.38
75	36.48
78	<5.00
88	52.61
113	<5.00
120	<5.00
127	<5.00
131	<5.00
133	<5.00

134	<5.00
137	546.60
139	5.49
151	17.26
156	16.81
158	<5.00
159	9.94
165	5079.00
177	54.93
190	6.65
193	2983.00
207	153.00
221	311.60
227	<5.00
232	4287.00
234	<5.00
246	<5.00
251	<5.00
256	<5.00
257	<5.00
262	13.61
263	33.25

B. Анализы in vivo.

Эффективность соединений по настоящему изобретению в качестве антитромботических средств можно определить, используя соответствующие модели тромбоза in vivo, включая модели электрически индуцированного тромбоза сонной артерии in vivo и модели тромбоза артериовенозного шунта кролика in vivo.

a) Модель электрически индуцированного тромбоза сонной артерии (ECAT) in vivo.

В этом исследовании может быть использована модель ECAT кролика, описанная Wong et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther., 295:212-218 (2000)). Самцов новозеландских белых кроликов анестезировали с помощью кетамина (50 мг/кг +50 мг/кг/ч IM (внутримышечно)) и ксилазина (10 мг/кг + 10 мг/кг/ч IM). Эти анестетики добавлялись по мере необходимости. Электромагнитный зонд для измерения кровотока помещается на сегменте изолированной сонной артерии, чтобы контролировать циркуляцию крови. Агенты тестирования или носитель даются (внутривенно, внутрибрюшинно, подкожно или перорально) до или после инициации тромбоза. Лекарственная терапия до инициации тромбоза используется для того, чтобы смоделировать способность тестируемых агентов предупредить и снизить риск образования тромбов, тогда как дозирование после инициации используется для того, чтобы смоделировать возможность лечения существующего тромботического заболевания. Образование тромба индуцируется электрической стимуляцией сонной артерии в течение 3 мин при силе тока 4 мА с использованием внешнего биполярного электрода из нержавеющей стали. Кровоток в сонной артерии непрерывно измеряется в течение 90-минутного периода, чтобы контролировать индуцированную тромбом окклюзию. Общий кровоток в сонной артерии в течение 90 мин рассчитывается по правилу трапеции. Средний кровоток в сонной артерии в течение 90 мин затем определяется путем преобразования общего кровотока в сонной артерии в течение 90 мин, в процентах от общего контрольного кровотока сонной артерии, который был бы получен, если бы контрольный кровоток поддерживался непрерывно в течение 90 мин. ED_{50} (доза, которая увеличила средний кровоток в сонной артерии в течение 90 мин до 50% от контрольного) соединений оцениваются по программе нелинейной регрессии методом наименьших квадратов, используя уравнение Хилла для сигмоидной E_{max} (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

b) Модель тромбоза артериовенозного (AV) шунта кролика in vivo.

В этом исследовании может быть использована модель AV шунта кролика, описанная Wong et al. (Wong, P.C. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 292:351-357 (2000)). Самцов новозеландских белых кроликов анестезировали с использованием кетамина (50 мг/кг +50 мг/кг/ч IM) и ксилазина (10 мг/кг +10 мг/кг ч

IM). Эти анестетики дополняли по мере необходимости. Бедренную артерию, яремную вену и бедренную вену изолировали и исследовали с помощью катетера. Заполненное физиологическим раствором AV шунтирующее устройство подсоединяли между бедренным артериальным и бедренным венозным катетерами. AV шунтирующее устройство состояло из внешней части трубки Tygon (длина = 8 см, внутренний диаметр = 7.9 мм) и внутренней части трубки (длина = 2.5 см; внутренний диаметр = 4.8 мм). AV шунт также содержал 2-0 шелковую нить 8-см длиной (Ethicon, Somerville, NJ). Кровь текла из бедренной артерии через AV-шунт в бедренную вену. Взаимодействие текущей крови с шелковой нитью индуцировало образование значительного тромба. Через 40 мин шунт отсоединяли и шелковую нить, покрытую тромбами, взвешивали. Тестируемые агенты или носитель вводили (внутривенно, внутрибрюшинно, подкожно или перорально) до открытия AV шунта. Процент ингибирования образования тромбов определяли для каждой экспериментальной группы. Значения ID_{50} (доза, которая производит 50% ингибирование образования тромбов) оценивали по программе нелинейной регрессии методом наименьших квадратов, используя уравнение Хилла для сигмоидной E_{max} (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL). Противовоспалительное действие этих соединений может быть продемонстрировано в анализе экстравазации с красителем Эванса голубым с использованием мышей, дефицитных по ингибитору C1-эстеразы. В этой модели мышам вводили соединение по настоящему изобретению, краситель Эванс голубой вводили через хвостовую вену и экстравазацию красителя голубого определяли спектрофотометрическими средствами из тканевых экстрактов.

Способность соединений по настоящему изобретению снижать или предотвращать синдром системной воспалительной реакции, например, как это наблюдалось во время процедур с использованием искусственного кровообращения, может быть протестирована в перфузионных системах in vitro или в хирургических процедурах с использованием искусственного кровообращения на более крупных млекопитающих, в том числе собаках и бабуинах. Выбор показателей для оценки преимущества соединений по настоящему изобретению включает, например, снижение потери тромбоцитов, снижение комплексов тромбоцит/лейкоцит, снижение уровней нейтрофилэластазы в плазме, снижение активации факторов комплемента и снижение активации и/или ограничение контактной активации белков (калликреина плазмы, фактора XII, фактора XI, высокомолекулярного кининогена, ингибиторов C1-эстеразы).

Соединения по настоящему изобретению также могут быть использованы в качестве ингибиторов других сериновых протеаз, в особенности человеческого тромбина, человеческого плазменного калликреина и человеческого плазмина. Благодаря своему ингибирующему действию эти соединения показаны для применения в профилактике или лечении физиологических реакций, в том числе свертывания крови, фибринолиза, регуляции кровяного давления и воспаления и заживления ран, катализируемых указанным выше классом ферментов. В частности, соединения полезны в качестве лекарственных средств для лечения заболеваний, связанных с повышенной тромбиновой активностью вышеупомянутых сериновых протеаз, таких как инфаркт миокарда, и в качестве реагентов, используемых как антикоагулянты в процессингах от крови до плазмы для диагностических и других коммерческих целей.

V. Фармацевтические композиции, лекарственные формы и комбинации

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены перорально в виде таких лекарственных форм, как таблетки, капсулы (каждая из которых включает лекарственную форму с замедленным высвобождением или определенным по времени высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Они также могут быть введены внутривенно (в виде болюсного или капельного введения), внутрибрюшинно, подкожно или внутримышечно, всех используемых лекарственных форм, хорошо известных обычному специалисту в области фармацевтики. Они могут быть введены в чистом виде, но обычно вводятся с фармацевтическим носителем, выбранным в зависимости от способа введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую соединение по изобретению в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. "Фармацевтически приемлемый носитель" относится к средствам, обычно принятым в данной области для доставки биологически активных веществ животным, в частности млекопитающим, включающим, например, адъювант, вспомогательное вещество или носитель, таким как разбавители, консерванты, наполнители, агенты, регулирующие текучесть, вещества для улучшения распадаемости таблеток, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые агенты, ароматизирующие агенты, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и диспергирующие агенты, в зависимости от особенности способа введения и лекарственных форм. Фармацевтически приемлемые носители имеют состав в соответствии с рядом факторов в пределах компетенции специалистов в данной области техники. Они включают, без ограничения, тип и природу активного вещества, входящего в состав рецептуры; субъекта, которому композиция, содержащая это вещество, должна быть введена; предполагаемый способ введения композиции; и целевое показание к применению. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также разнообразные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать несколько различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, причем такие дополнительные ингредиенты включаются в композицию по множеству причин, например, для стабили-

зации активного агента, связующих и других агентов, хорошо известных специалистам в данной области. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их выборе, можно найти в различных доступных источниках, таких как, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990).

Режим дозирования для соединений по настоящему изобретению будет, конечно, варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента и его вида и способа введения; от вида, возраста, пола, состояния здоровья, характера заболевания и массы тела реципиента; от природы и степени симптомов; от вида сопутствующего лечения; частоты лечебных процедур; способа введения лекарственного средства, функции почек и печени пациента и от желаемого эффекта. Врач или ветеринар может определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимого для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования тромбоэмболического заболевания. В качестве общего руководства суточная пероральная доза каждого активного ингредиента, используемого для достижения указанных эффектов, будет варьироваться в диапазоне от около 0.001 до около 1000 мг/кг массы тела, предпочтительно от около 0.01 до около 100 мг/кг массы тела в сутки и наиболее предпочтительно от около 0.1 до около 20 мг/кг/сутки. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне от около 0.001 до около 10 мг/кг/мин в течение инфузии с постоянной скоростью. Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в виде одноразовой суточной дозы, или общая суточная доза может быть введена в виде разделенных доз два, три или четыре раза в сутки.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть введены парентерально (например, внутривенно, внутриартериально, внутримышечно или подкожно). При внутривенном или внутриартериальном введении дозирование может осуществляться непрерывно или с перерывами. Кроме того, лекарственная форма может быть разработана для внутримышечного и подкожного введения, которое обеспечивает постепенное высвобождение активного фармацевтического ингредиента.

Соединения по настоящему изобретению могут вводиться в интраназальной форме посредством местного применения подходящих интраназальных носителей или трансдермально с использованием трансдермальных пластырей. При введении в форме трансдермальной системы доставки введение дозы, конечно, будет происходить непрерывно в течение всего времени приема в отличие от прерывистого приема лекарственного средства.

Соединения обычно вводятся в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (собирательно упоминаются здесь как фармацевтические носители), выбранными в соответствии с предполагаемой формой введения, например пероральные таблетки, капсулы, эликсиры и сиропы, и в соответствии с обычной фармацевтической практикой.

Например, для перорального введения в виде таблетки или капсулы активный лекарственный компонент может быть объединен с пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, дикальцийфосфат, сульфат кальция, маннит, сорбит и тому подобное. Для перорального введения в жидкой форме пероральные лекарственные компоненты могут быть объединены с любым пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и тому подобное. Более того, когда желательно или необходимо, подходящие связующие вещества, смазывающие вещества, разрыхляющие средства и окрашивающие вещества также могут быть включены в смесь. Подходящие связующие вещества включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски и тому подобное. Смазывающие вещества, используемые в этих лекарственных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и тому подобное. Разрыхлители включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и тому подобное.

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить в форме липосомных систем доставки, таких как маленькие моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и мультиламеллярные везикулы. Липосомы могут быть сформированы из различных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть объединены с растворимыми полимерами, такими как носители лекарственных средств направленного действия. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть объединены с соединениями, относящимися к классу биоразлагаемых полимеров, используемых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, с полимолочной кислотой, полигликолевой кислотой, сополимерами полимолочной и полигликолевой кислот, полиэпсилонкапролактоном, полигидроксимасляной кислотой, сложными полиортоэфирами, полиацеталями, полидигидропиранами, полицианоацилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Лекарственные формы (фармацевтические композиции), пригодные для введения, могут содержать от около 1 до около 1000 мг активного ингредиента на дозированную единицу. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент обычно присутствует в количестве около 0.1-95 мас.% из расчета на общую массу композиции.

Желатиновые капсулы могут содержать активный ингредиент и порошкообразные носители, такие как лактоза, крахмал, производные целлюлозы, стеарат магния, стеариновая кислота и тому подобное. Подобные разбавители могут быть использованы при получении прессованных таблеток. Как таблетки, так и капсулы могут быть изготовлены как продукты с замедленным высвобождением, чтобы обеспечить непрерывное высвобождение лекарственного средства в течение периода до нескольких часов. Прессованные таблетки могут быть покрыты сахаром или пленкой, чтобы замаскировать неприятный вкус и защитить таблетку от влияния атмосферы, или энтеросолюбильным покрытием для избирательного разрушения таблетки в желудочно-кишечном тракте.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения могут содержать краситель и вкусовой агент для создания положительного отношения к ним пациентов. В общем, вода, подходящее масло, солевой раствор, водный раствор декстрозы (глюкозы) и соответствующие растворы сахаров и гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоли, являются подходящими носителями для парентеральных растворов. Растворы для парентерального введения предпочтительно содержат водорастворимую соль активного ингредиента, подходящие стабилизирующие вещества и, если необходимо, буферные вещества. Противоокислительные вещества, такие как бисульфит натрия, сульфит натрия или аскорбиновая кислота, либо по отдельности, либо в сочетании, являются подходящими стабилизирующими агентами. Используют также лимонную кислоту и ее соли и натриевую соль EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислоты). Кроме того, парентеральные растворы могут содержать консерванты, такие как бензалкония хлорид, метил- или пропилпарабен и хлорбутанол.

Подходящие фармацевтические носители описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, стандартном исходном тексте в этой области. Когда соединения по настоящему изобретению объединяются с другими противокоагулирующими средствами, например, суточная доза может составлять от около 0.1 до около 100 мг соединения по настоящему изобретению и от около 0.1 до около 100 мг на 1 кг массы тела пациента. Для таблетированной лекарственной формы соединения по настоящему изобретению обычно могут присутствовать в количестве от около 5 до около 100 мг на дозированную единицу, и второе противокоагулирующее средство будет присутствовать в количестве от около 1 до около 50 мг на дозированную единицу.

Когда соединения по настоящему изобретению вводятся в комбинации с антитромбоцитарным средством, в качестве общего руководства обычно суточная доза может составлять от около 0.01 до около 25 мг соединения по настоящему изобретению и от около 50 до около 150 мг антитромбоцитарного средства, предпочтительно от около 0.1 до около 1 мг соединения по настоящему изобретению и от около 1 до около 3 мг антитромбоцитарных средств на 1 кг массы тела пациента.

Когда соединения по настоящему изобретению вводятся в комбинации с тромболитическим средством, обычно суточная доза может составлять от около 0.1 до около 1 мг соединения по настоящему изобретению на 1 кг массы тела пациента. В случае тромболитических средств обычная дозировка тромболитического средства, когда оно вводится одно, может быть уменьшена на около 50-80%, если оно вводится с соединением по настоящему изобретению.

В частности, когда предусматривается единичная дозированная лекарственная форма, существует потенциальная возможность химического взаимодействия объединенных активных ингредиентов. По этой причине, когда соединение по настоящему изобретению и второе терапевтическое вещество объединены в одной единичной дозированной лекарственной форме, они представлены таким образом, что хотя активные ингредиенты объединены в одной дозированной единице, физический контакт между активными ингредиентами минимизирован (то есть снижен). Например, один активный ингредиент может быть покрыт энтеросолюбильной оболочкой. С помощью энтеросолюбильного покрытия одного из активных ингредиентов можно не только свести к минимуму контакт между объединенными активными ингредиентами, но также можно контролировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте таким образом, что один из этих компонентов не высвобождается в желудке, а высвобождается в кишечнике. Один из активных ингредиентов может также быть покрыт материалом, который влияет на замедленное высвобождение во всем желудочно-кишечном тракте и также служит для минимизации физического контакта между объединенными активными ингредиентами. Кроме того, компонент с замедленным высвобождением может быть дополнительно покрыт энтеросолюбильной оболочкой таким образом, что высвобождение этого компонента происходит только в кишечнике. Еще один подход может предусматривать разработку объединенной композиции, в которой один компонент покрыт полимером для замедленного и/или кишечного высвобождения, а другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) с низким кэффициентом вязкости, или другими подходящими материалами, известными в данной области техники, с целью дополнительного разделения активных компонентов. Полимерное покрытие служит для образования дополнительного барьера, препятствующего взаимодействию с другим компонентом.

Эти, а также другие способы минимизации контакта между компонентами объединенных продуктов по настоящему изобретению независимо от того, вводятся они в виде одной лекарственной формы или вводятся в виде отдельных форм, но в одно и то же время и тем же самым способом, будут очевидны специалистам в данной области, когда те будут вооружены настоящим изобретением.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, кроме того, включающей дополнительное терапевтическое средство(а), выбранное из веществ, открывающих калиевые каналы, блокаторов калиевых каналов, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов натрий-водородных обменников, противоаритмических средств, противоатеросклеротических средств, антикоагулянтов, противотромботических средств, протромболитических средств, антагонистов фибриногена, диуретиков, гипотензивных средств, ингибиторов АТФазы, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов фосфодиэстеразы, противодиабетических средств, противовоспалительных средств, антиоксидантов, модуляторов ангиогенеза, антиостеопоретических препаратов, заместительных гормональных препаратов, модуляторов рецепторов гормона, оральных контрацептивов, средств против ожирения, антидепрессантов, успокаивающих средств, антипсихотических средств, антипролиферативных средств, противоопухолевых средств, противоязвенных средств и средств против гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, препаратов гормона роста и/или стимуляторов секреции гормона роста, миметиков щитовидной железы, противоинфекционных средств, противовирусных средств, антибактериальных средств, противогрибковых средств, холестерин/гиполипидемических средств и препаратов липидного профиля и средств, имитирующих ишемическое прекондиционирование и/или постишемическое нарушение сократительной функции миокарда или их комбинаций. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, также включающей дополнительное терапевтическое средство(а), выбранное из антиаритмического средства, антигипертензивного средства, противокоагулирующего средства, антитромбоцитарного средства, ингибитора тромбина, тромболитического средства, фибринолитического средства, блокатора кальциевых каналов, блокатора калиевых каналов, холестерин/гиполипидемических средств или их комбинаций. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей также дополнительное терапевтическое средство(а), выбранное из варфарина, нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина, синтетического пентасахарида, гирудина, аргатробана, аспирина, ибупрофена, напроксена, сулиндака, индометацина, мефенамата, дипиридамола, дроксикама, диклофенака, сульфинпиразона, пироксикама, тиклопидина, клопидогрела, тирофибанаа, эптифибатида, абциксимаба, мелагатрана, ксимелагатрана, дисульфатогирудина, тканевого активатора плазминогена, модифицированного тканевого активатора плазминогена, анистреплазы, урокиназы и стрептокиназы или их комбинации. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, в которой дополнительное терапевтическое средство представляет собой противогипертоническое средство, выбранное из ACE ингибиторов, антагонистов AT-1 рецепторов, антагонистов бета-адренергических рецепторов, антагонистов ETA рецепторов, антагонистов рецепторов двойного действия в отношении рецепторов ETA/AT-1, ингибиторов ренина (алискирена) и ингибиторов вазопептидазы, антиаритмического средства, выбранного из ингибиторов IKur, антикоагулирующего средства, выбранного из ингибиторов тромбина, активаторов антитромбина-III, активаторов гепаринового кофактора II, других ингибиторов фактора XIa, других ингибиторов калликреина, антагонистов ингибитора активаторов плазминогена (PAI-1), ингибиторов активированного тромбином ингибитора (TAFI) фибринолиза, ингибиторов фактора VIIa, ингибиторов фактора IXa и ингибиторов фактора Xa или антитромбоцитарного средства, выбранного из GPIIb/IIIa блокаторов, GP Ib/IX блокаторов, антагонистов активированных протеазами рецепторов 1 (PAR-1), антагонистов активированных протеазами рецепторов 4 (PAR-4), антагонистов рецептора EP3 простагландина E2, антагонистов рецепторов коллагена, ингибиторов фосфодиэстеразы-III, антагонистов рецепторов $P2Y_1$, антагонистов рецепторов $P2Y_{12}$, антагонистов рецепторов тромбоксана, ингибиторов циклооксигеназы-1 и аспирина или их комбинаций.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, в которой дополнительное терапевтическое средство(а) представляет собой антитромбоцитарное средство(а) или их комбинацию.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, в которой дополнительное терапевтическое средство представляет собой антитромбоцитарное средство клопидогрель.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Под "вводить в комбинации" или "комбинированное лечение" подразумевается, что соединение по настоящему изобретению и одно или несколько дополнительных терапевтических средств вводятся совместно млекопитающему, которое подвергается лечению. При введении в комбинации каждый компонент может быть введен в то же самое время или последовательно в любом порядке в различные моменты времени. Таким образом, каждый компонент может быть введен отдельно, но достаточно близко по времени, с тем, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект.

Соединения, которые могут быть введены в комбинации с соединениями по настоящему изобрете-

нию, включают, но не ограничиваются ими, антикоагулянты, антитромбиновые средства, антитромбоцитарные средства, фибринолитические средства, гиполипидемические средства, антигипертензивные средства и антиишемические средства.

Другие антикоагулирующие средства (или ингибиторы коагуляции), которые могут быть использованы в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают варфарин, гепарин (либо нефракционированный гепарин, либо любой коммерчески доступный низкомолекулярный гепарин, например LOVENOX®), синтетический пентасахарид, ингибиторы тромбина прямого действия, включая гирудин и аргатробан, а также другие ингибиторы фактора VIIa, ингибиторы фактора IXa, ингибиторы фактора Xa (например, ARIXTRA®, апиксабан, ривароксабан, LY-517717, DU-176b, DX-9065a, и те, которые описаны в WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919 и WO 00/076970), ингибиторы фактора XIa и ингибиторы активированного TAFI и PAI-1, известные в данной области.

Термин "антитромбоцитарные средства (или ингибиторы тромбоцитов)", как он использован здесь, обозначает средства, которые ингибируют функцию тромбоцитов, например, путем ингибирования агрегации, адгезии или секреции содержимого гранул тромбоцитов. Такие средства включают, но не ограничиваются ими, различные известные нестероидные противовоспалительные препараты (NSAIDs) (НПВП), такие как ацетаминофен, аспирин, кодеин, диклофенак, дроксикам, фентанил, ибупрофен, индометацин, кеторолак, мефенамат, морфин, напроксен, фенацетин, пироксикам, суфентанил, сульфинпиразон, сулиндак и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Из НПВП предпочтительными являются аспирин (ацетилсалициловая кислота или ASA) и пироксикам. Другие подходящие ингибиторы тромбоцитов включают антагонистов гликопротеинов IIb/IIIa (например, тирофибан, эптифибатид, абциксимаб, интегрилин), антагонистов рецепторов тромбоксана-A2 (например, ифетробан), ингибиторов тромбоксан-A-синтетазы, ингибиторов фосфодиэстеразы-III (PDE-III) (например, дипиридамол, цилостазол) и ингибиторов PDE-V (таких как силденафил), антагонистов, активируемых протеазами рецепторов 1 (PAR-1) (например, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 и SCH-205831), и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства.

Другими примерами подходящих антитромбоцитарных средств для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению с аспирином или без аспирина являются антагонисты рецепторов ADP (аденозиндифосфата), предпочтительно антагонисты пуринергических рецепторов $P2Y_1$ и $P2Y_{12}$, при этом $P2Y_{12}$ является даже более предпочтительным. Предпочтительные антагонисты рецептора $P2Y_{12}$ включают клопидогрель, тиклопидин, прасугрель, тикагрелор и кангрелор и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Тиклопидин и клопидогрель также являются предпочтительными соединениями, так как они, как известно, оказывают более мягкое действие, чем аспирин, на желудочно-кишечный тракт при использовании. Клопидогрель является даже более предпочтительным средством.

Предпочтительным примером является тройная комбинация соединения по настоящему изобретению аспирина и другого антитромбоцитарного средства. Предпочтительно антитромбоцитарным средством является клопидогрель или прасугрель, более предпочтительно клопидогрель.

Термин "ингибиторы тромбина (или антитромбиновые средства)", как он использован здесь, обозначает ингибиторы сериновой протеазы (тромбина). При ингибировании тромбина, нарушаются различные опосредованные тромбином процессы, такие как опосредованная тромбином активация тромбоцитов (то есть, например, агрегация тромбоцитов и/или секреция тромбоцитами содержимого гранул, в том числе серотонина) и/или образование фибрина. Ряд ингибиторов тромбина известен специалистам в данной области, и эти ингибиторы рассматриваются для использования в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. Такие ингибиторы включают, но не ограничиваются ими, производные бороаргинина, боропептиды, гепарины, гирудин, аргатробан, дабигатран, AZD-0837, а также те, которые описаны в WO 98/37075 и WO 02/044145, и их фармацевтически приемлемые соли и пролекарства. Производные бороаргинина и боропептиды включают N-ацетил и пептидные производные бороновой кислоты, такие как производные С-концевых α-аминобороновых кислот лизина, орнитина, аргинина, гомоаргинина и соответствующие их изотиоурониевые аналоги. Термин "гирудин", как он использован здесь, включает в себя подходящие производные или аналоги гирудина, которые упоминаются здесь как гирулоги, такие как дисульфатогирудин.

Термины "тромболитические (или фибринолитические) средства (или тромболитики или фибринолитики)", как они использованы здесь, обозначают средства, которые лизируют сгустки крови (тромбы). Такие средства включают тканевой активатор плазминогена (TPA, природный или рекомбинантный) и его модифицированные формы, анистреплазу, урокиназу, стрептокиназу, тенектеплазу (TNK), ланотеплазу (nPA), ингибиторы фактора VIIa, ингибиторы тромбина, ингибиторы факторов IXa, Xa и XIa, ингибиторы PAI-I (т.е. инактиваторы ингибиторов тканевого активатора плазминогена), ингибиторы активированного TAFI, ингибиторы α-2-антиплазмина и анизоилированный активатор комплекса стрептокиназы и плазминогена, в том числе их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Термин "анистреплаза", как используется здесь, относится к анизоилированному активатору комплекса стрептокиназы и плазминогена, как описано, например, в европейской патентной заявке № 028489, описание

которой включено сюда посредством отсылки. Термин "урокиназа", как он использован здесь, предназначен для обозначения как двух-, так и одноцепочечной урокиназы, последняя также упоминается здесь как проурокиназа.

Примерами холестерин/липид-понижающих средств и средств липидного профиля, подходящих для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, являются ингибиторы HMG-CoA редуктазы (например, правастатин, ловастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и другие статины), модуляторы активности рецепторов липопротеина низкой плотность (LDL) (например, HOE-402, ингибиторы PCSK9), секвестранты желчных кислот (например, холестирамин и колестипол), никотиновая кислота или ее производные (например, NIASPAN®), модуляторы GPR109B (рецептор никотиновой кислоты), производные фенофибриновой кислоты (например, гемфиброзил, клофибрат, фенофибрат и бензафибрат) и другие модуляторы α-рецепторов (PPAR), активируемых пролифератором пероксисом, модуляторы PPAR-δ (например, GW-501516), модуляторы PPAR-γ (например, росиглитазон), соединения, обладающие многофункциональностью при модуляции активности различных комбинаций PPAR-α, PPAR-γ и PPAR-δ, пробукол или его производные (например, AGI-1067), ингибиторы абсорбции холестерина и/или ингибиторы белка-транспортера Наймана-Пика типа C1 (например, эзетимиб), ингибиторы транспортерных белков эфиров холестерина (например, CP-529414), ингибиторы сквален-синтазы и/или ингибиторы сквален-эпоксидазы или их смеси, ацилкоэнзим A: ингибиторы холестерил ацилтрансферазы (ACAT) 1, ингибиторы ACAT2, двойные ингибиторы ACAT1/2, ингибиторы транспорта желчной кислоты в подвздошной кишке (или ингибиторы натрийзависимого транспорта желчной кислоты в подвздошной кишке), ингибиторы микросомального белка-переносчика триглицеридов, модуляторы X-рецепторов печени LXRα, модуляторы LXRβ, двойные модуляторы LXR α/β, модуляторы FXR, омега-3 жирные кислоты (например, 3-PUFA), растительные станолы и/или сложные эфиры жирных кислот и растительных станолов (например, сложный эфир ситостанола, используемый в маргарине BENECOL®), ингибиторы эндотелиальной липазы и функциональные миметики HDL, которые активируют обратный транспорт холестерина (например, apoAI производные или apoAI пептид омиметики).

Соединения по настоящему изобретению также используются в качестве стандартных или референсных соединений, например, как стандарт качества или контроля, в тестах или анализах, включающих ингибирование тромбина, факторов VIIa, IXa, Xa, XIa и/или калликреина плазмы. Такие соединения могут быть представлены в коммерческом наборе, например, для использования в фармацевтических изысканиях, включающих тромбин, факторы VIIa, IXa, Xa, XIa и/или калликреин плазмы. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в качестве референсных в сравнительном анализе, чтобы сравнить их известную активность с соединением с неизвестной активностью. Это позволит экспериментатору убедиться, что анализ выполнен должным образом и обеспечит основу для сравнения, особенно если испытуемое соединение представляло собой производное от референсного соединения. При разработке новых анализов или протоколов, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для проверки их эффективности.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть использованы в диагностических анализах, включающих тромбин, факторы VIIa, IXa, Xa, XIa и/или калликреин плазмы. Например, присутствие тромбина, факторов VIIa, IXa, Xa XIa и/или калликреина плазмы в неизвестном образце может быть определено путем добавления соответствующего хромогенного субстрата, например S2366 для фактора XIa, к серии растворов, содержащих тестируемый образец, и, необязательно, одно из соединений по настоящему изобретению. Если наблюдалось образование pNA в растворах, содержащих тестируемый образец, но не в присутствии соединения по настоящему изобретению, то можно сделать заключение, что присутствовал фактор XIa.

Сильнодействующие и селективные соединения по настоящему изобретению, имеющие значения K_i меньше или равные 0,001 мкМ против целевой протеазы и больше или равные 0,1 мкМ против других протеаз, также можно использовать в диагностических анализах, включающих количественную оценку тромбина, факторов VIIa, IXa, Xa, XIa и/или калликреина плазмы в образцах сыворотки. Например, количество фактора XIa в образцах сыворотки может быть определено путем тщательного титриметрического анализа протеазной активности в присутствии соответствующего хромогенного субстрата S2366 с сильнодействующим и селективным ингибитором фактора XIa по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие. Термин "готовое изделие", используемый здесь, предназначен для включения, но не ограничивается этим, наборов и упаковок. Готовое изделие по настоящему изобретению содержит: (a) первый контейнер, (b) фармацевтическую композицию, расположенную внутри первого контейнера, где композиция содержит первое терапевтическое средство, содержащее соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль; и (c) листок-вкладыш в упаковке, указывающий, что фармацевтическая композиция может быть использована для лечения тромбоэмболического и/или воспалительного заболевания (как определено ранее). В другом варианте осуществления изобретения листок-вкладыш в упаковке указывает, что фармацевтическая композиция может быть использована в комбинации (как определено выше) со вторым терапевтическим

средством для лечения тромбоэмболического и/или воспалительного расстройства. Готовое изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, где компоненты (a) и (b) расположены во втором контейнере, и компонент (c) находится внутри или вне второго контейнера. Выражение "расположенный в первом и во втором контейнерах" означает, что соответствующий контейнер содержит предмет в пределах его границ. Первый контейнер представляет собой емкость, используемую для хранения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть использован для изготовления, хранения, перевозки и/или индивидуальной/массовой продажи. Первый контейнер предназначен для содержания бутылки, банки, флакона, колбы, шприца, пробирки (например, для приготовления крема) или любой другой емкости, используемой для приготовления, содержания, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер используется для хранения первого контейнера и необязательно листка-вкладыша в упаковке. Примеры второго контейнера включают, но не ограничиваются ими, коробки (например, из картона или пластика), ящики, короба, пакеты (например, бумажные и пластиковые пакеты), сумки и мешки, листок-вкладыш в упаковке может быть физически прикреплен к наружной поверхности первого контейнера с помощью ленты, клея, скобки или другим способом крепления, или он может остаться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру. В качестве варианта листок-вкладыш в упаковке помещается на внешней стороне второго контейнера. Если он расположен на внешней стороне второго контейнера, предпочтительно, чтобы листок-вкладыш в упаковке был физически прикреплен с помощью ленты, клея, скобы или другого способа крепления. В качестве варианта он может быть рядом или находиться на внешней поверхности второго контейнера без физического прикрепления.

Листок-вкладыш в упаковке представляет собой этикетку, ярлык, маркер и т.д., которая содержит информацию, относящуюся к фармацевтической композиции, расположенной внутри первого контейнера. Содержание информации, как правило, определяется регулирующим органом, определяющим область, в которой готовое изделие должно быть продано (например, управление США по надзору в сфере пищевых продуктов и лекарственных средств). Предпочтительно листок-вкладыш в упаковке конкретно излагает показания, для которых фармацевтическая композиция была одобрена. Листок-вкладыш может быть изготовлен из любого материала, на котором человек может прочитать информацию, содержащуюся в нем или на нем. Предпочтительно листок-вкладыш в упаковке представляет собой запечатанный этикеточный материал (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, клейкую бумагу или пластик и т.д.), на котором была сформирована нужная информация (например, напечатанная или наклеенная). Другие признаки изобретения станут очевидными в ходе следующих описаний примерных вариантов осуществления, которые даны для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения. Следующие примеры были подготовлены, выделены и охарактеризованы с помощью описанных здесь методов.

VI. Общий синтез, включая схемы

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью многих методик, доступных специалистам в данной области органической химии (Maffrand, J.P. et al., Heterocycles, 16(l):35-37 (1981)). Общие схемы синтеза для получения соединений по настоящему изобретению описаны ниже. Эти схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных методик, которые специалисты в данной области могут использовать для получения соединений, описанных здесь. Различные способы получения соединений по настоящему изобретению будут очевидны таким специалистам в данной области. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности для получения целевого соединения или соединений.

Примеры соединений по настоящему изобретению, полученные с помощью методик, описанных в общих схемах, приведены в разделе промежуточные соединения и примеры, изложенном ниже. Примерные соединения обычно получают в виде рацемических смесей. Получение гомохиральных примеров может быть выполнено с помощью методик, известных специалисту в данной области. Например, гомохиральные соединения могут быть получены путем разделения рацемических продуктов с помощью хиральной фазовой препаративной ВЭЖХ. В качестве альтернативы, соединения согласно примерам могут быть получены способами, известными для получения энантиомерно обогащенных продуктов. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, включение хиральных вспомогательных функциональных групп в рацемические промежуточные соединения, которые служат для управления диастереоселективностью преобразований, с получением энантиообогащенных продуктов при расщеплении хирального вспомогательного вещества.

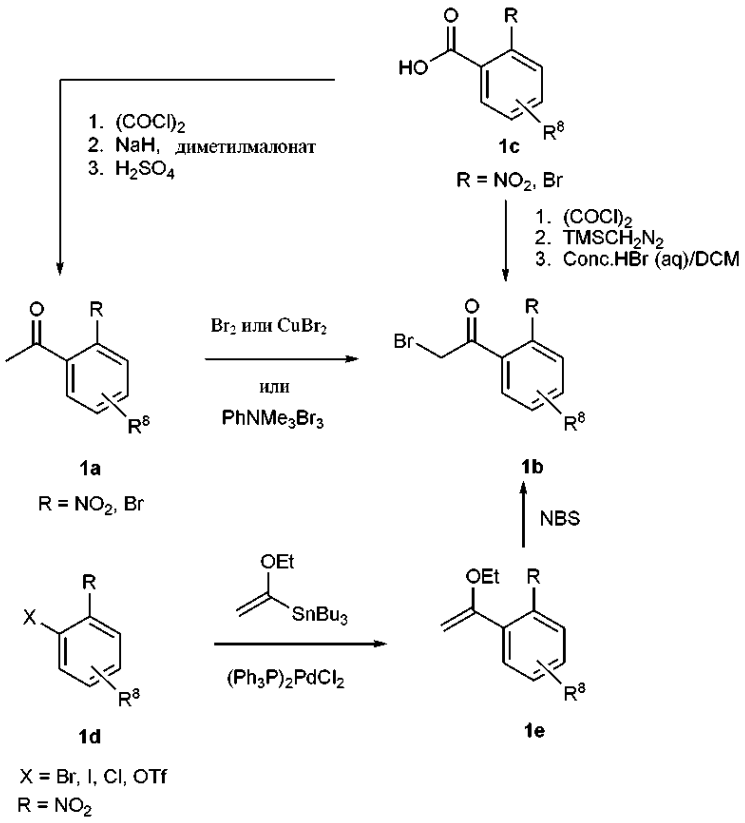
Соединения по настоящему изобретению могут быть получены несколькими способами, известными специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием методик, описанных ниже, совместно со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариантами, как ясно специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, способы, которые описаны ниже. Реакции проводят в растворителе или смеси растворителей, соответствующих применяемым реагентам и материалам, и подходящих для осуществляемых преобразований. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что функциональные группы, присутствующие в молекуле, должны

соответствовать предполагаемым преобразованиям. В некоторых случаях потребуется изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну схему конкретного процесса по отношению к другому с тем, чтобы получить целевое соединение по изобретению.

Также является общепризнанным, что еще одним важным фактором при планировании любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетным источником, описывающим множество альтернатив для квалифицированного практикующего специалиста, является Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley-Interscience (2006)).

Некоторые аналоги 2-бромацетофенона (1b), которые не являются коммерчески доступными, но используются в настоящем изобретении, могут быть синтезированы из коммерчески доступных исходных материалов, как описано в схеме 1. Производные ацетофенона 1a могут быть обработаны бромирующим реагентом, таким как бром в растворителе, таком как $CHCl_3$, с получением 1b. В качестве альтернативы производные ацетофенона 1a могут быть обработаны либо бромидом меди(II) в растворителе, таком как EtOAc, при повышенной температуре, либо трибромидом фенилтриметиламмония в растворителе, таком как THF, при низкой температуре, с получением 1b. Производные бензойной кислоты 1c могут быть последовательно обработаны оксалилхлоридом в подходящем растворителе, таком как DCM, содержащем несколько капель DMF, и затем обработаны триметилсилилдиазометаном в подходящем растворителе или комбинации растворителей, таких как ACN и гексан. Промежуточный диазокетон отделяли и обрабатывали водной бромисто-водородной кислотой и DCM с получением 1b. В качестве альтернативы производные бензойной кислоты 1c могут быть преобразованы в производные ацетофенона 1a за три стадии, как описано в схеме 1. В качестве альтернативы связывание Стилле между соответствующим замещенным арилгалогенидом или трифлатом и трибутил-(1-этоксивинил)станнаном с палладиевым катализатором, таким как бис-(трифенилфосфин)палладия дихлорид, в подходящем растворителе, таком как толуол, при повышенной температуре приводит к получению енольного простого эфира 1e, который затем может быть преобразован в 1b с N-бромсукцинимидом.

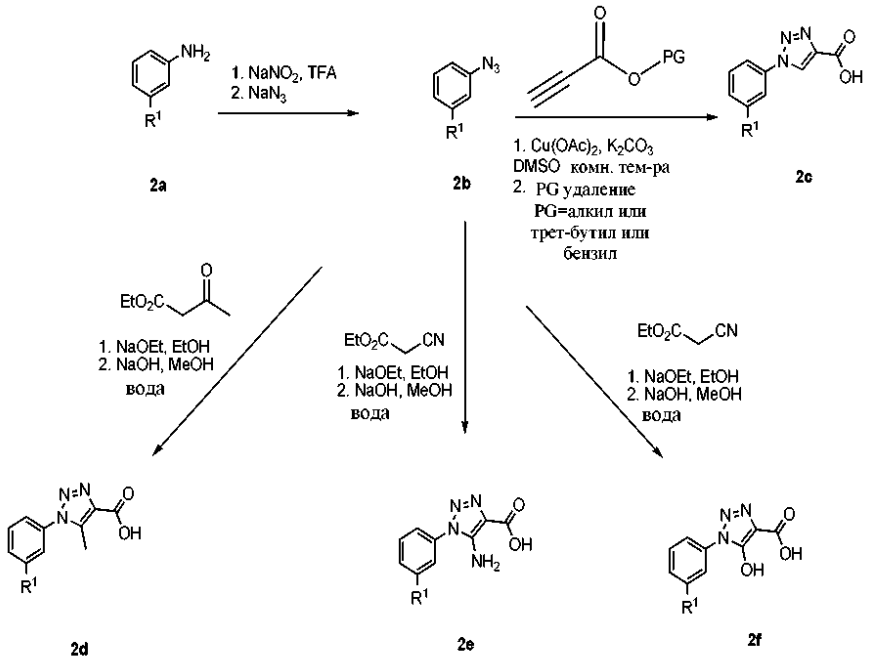
Схема 1



Триазоловые кислоты по настоящему изобретению, такие как 2c, 2d, 2e, 2f, могут быть без труда получены из легкодоступных анилинов в три стадии, приведенные на схеме 2. Образование промежуточного арилазида (2b) путем диазотирования и замещения азидом натрия с последующей конденсацией с соответствующими ацетиленовыми соединениями и удалением защитных групп, известных в данной области техники, приведет к получению промежуточных соединений, таких как 2c. Конденсирование арилазидов либо с малонатами, либо с кетоэфирами с последующим гидролизом приведет к получению промежуточных соединений по настоящему изобретению, таких как 2d, 2e и 2f. В случаях, когда анилины отсутствуют, могут быть использованы соответствующие арилкарбоновые кислоты, которые затем

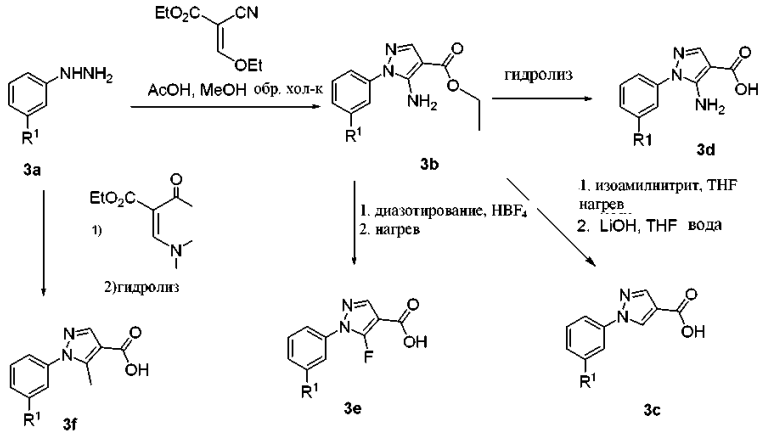
преобразуют в анилины путем перегруппировки Курциуса. В качестве альтернативы галоарильные промежуточные соединения могут быть литированы с помощью BuLi и вступать в реакцию с CO_2 с получением соответствующих карбоновых кислот, которые затем могут быть преобразованы в анилины, как указано ниже.

Схема 2



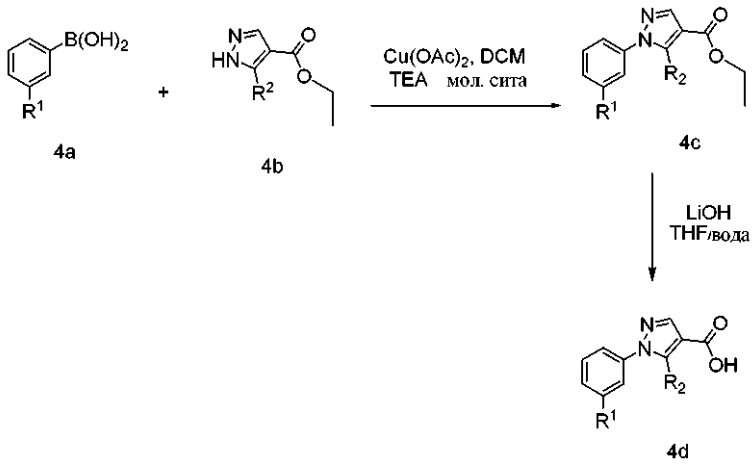
Замещенный гидразин (3a) по настоящему изобретению может быть получен из коммерческих источников или может быть получен из соответствующих анилинов путем диазотирования с последующим восстановлением хлоридом олова. Эти вещества могут быть подвергнуты взаимодействию либо непосредственно, либо после выделения с соответствующим малононитрилом с получением аминопиразола, такого как соединение 3b. Обработка 3b с изоамилнитритом в THF при повышенных температурах должна привести к получению необходимого промежуточного соединения пиразола, которое подвергают гидролизу с получением пиразоловых кислотных промежуточных соединений по настоящему изобретению, таких как 3c. Кроме того, аминопиразольные промежуточные соединения по настоящему изобретению могут быть получены путем гидролиза сложного эфира с получением 3d. Диазотирование аминного фрагмента, как в 3b в фторборной кислоте с последующим нагреванием при высокой температуре затем позволит получить промежуточные соединения фторпиразола, таких как 3e. Соответствующим образом замещенные гидразины могут быть конденсированы с (E)-этил 2-((диметиламино)метилен)-3-оксобутаноатом с получением после гидролиза производных метилпиразола 3f.

Схема 3



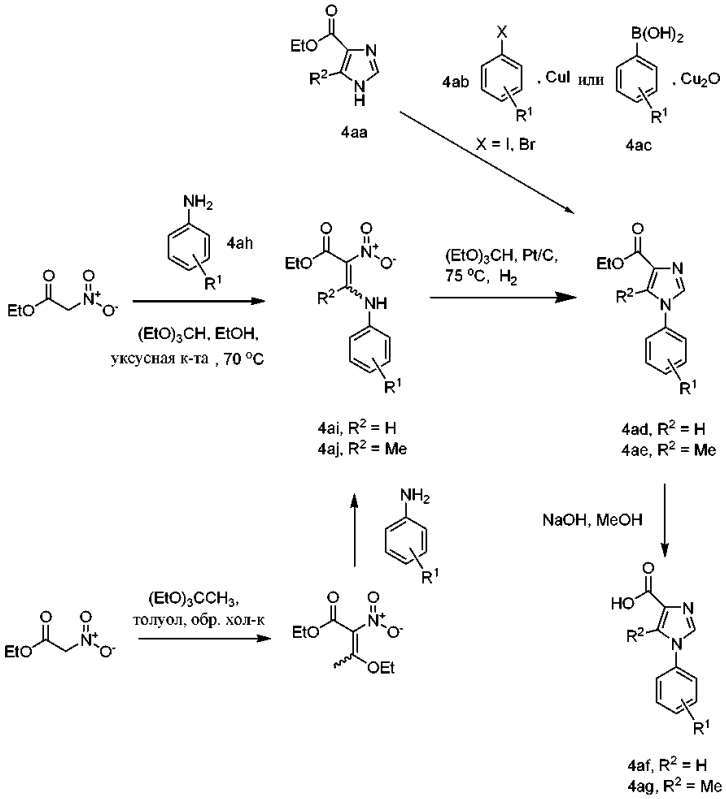
Альтернативные подходы к пиразолам также могут быть осуществлены путем связывания по Чан-Лам, как показано на схеме 4. Требуемый пиразол (4b) и соответствующим образом замещенные бороновые кислоты (4a) являются коммерчески доступными. В качестве альтернативы эти вещества могут быть связаны по методике связывания Ульмана с CuI, K_2CO_3 в DMCO при 130°C. В этих случаях производные бороновой кислоты будут заменены на арилбромиды или иодиды.

Схема 4



Имидазольные кислоты по настоящему изобретению, такие как 4af и 4 ag, могут быть получены, как представлено на схеме 4a. Реакция связывания Ульмана между соответствующим образом замещенным имидазолом 4aa и соответствующим образом замещенным арилгалидом 4ab может обеспечить получение производных имидазола 4ad и 4ae за одну стадию. Гидролизом сложного эфира получают имидазольные кислоты 4af и 4ag. В качестве альтернативы соответствующим образом замещенный имидазол 4aa может быть связан с соответствующим образом замещенной арилбороновой кислотой 4ac с использованием модифицированной методики, описанной Шридхаром (Synthesis, 5:795 (2008)). Альтернативные подходы к производным имидазола 4ad и 4ae могут быть осуществлены с использованием модифицированной методики, описанной Гомесом-Санчесом (J. Heterocyclic Chem., 24:1757 (1987)). Конденсация этилнитроацетата, триэтилортоформата и соответствующим образом замещенного анилина (4ah) может обеспечить получение этил 3-ариламино-2-нитроакрилата 4ai. Производные 4aj этил 3-ариламино-2-нитрокротоната могут быть получены взаимодействием этил 3-этокси-2-нитрокротоната с соответствующим образом замещенным анилином 4ah. С помощью реакции соединений 4ai и 4aj с триэтилортоформатом и платиной-на-угле в атмосфере водорода при повышенной температуре можно получить производные имидазола 4ad и 4ae. Путем гидролиза сложного эфира будут образованы имидазольные кислоты 4af и 4ag.

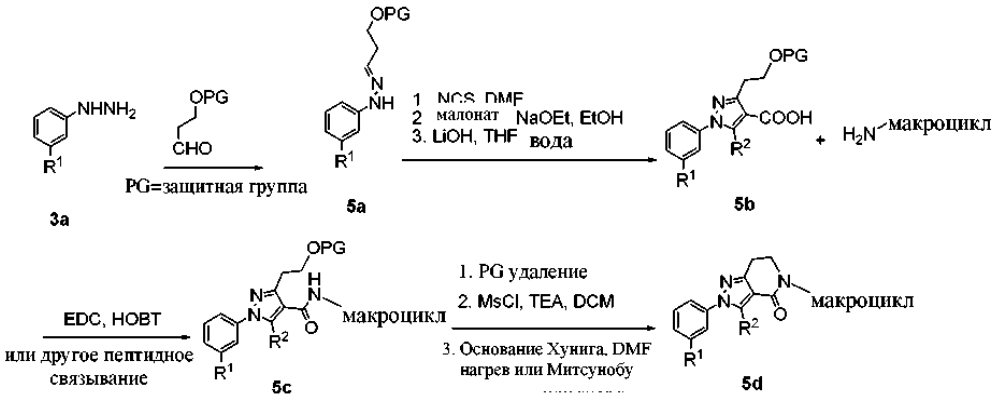
Схема 4a



Бициклические промежуточные соединения пиразола по настоящему изобретению могут быть получены с помощью методики, представленной на схеме 5. Реакцией гидразина (3a) с соответствующим

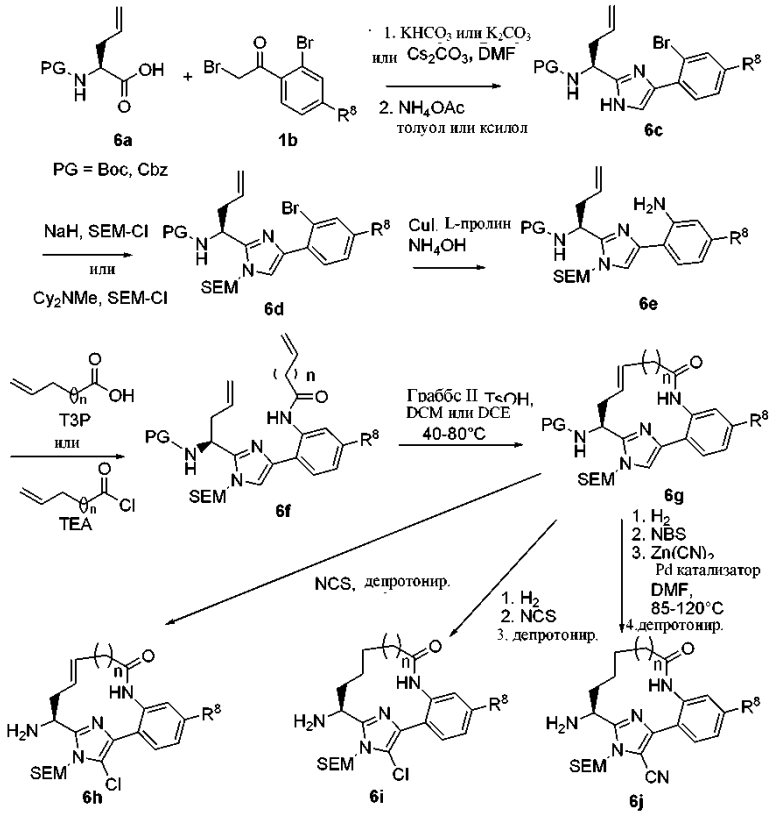
альдегидом получают гидразон 5a, хлорирование с NCS которого с последующей конденсацией с соответствующим малонатом приводит к образованию пиразола, такого как 5b. Связывание соответствующей кислоты с макроциклическими аминами по настоящему изобретению приводит к образованию карбоксамида пиразола 5c, который может быть превращен в соединения по настоящему изобретению с помощью методик, описанных или известных в данной области.

Схема 5



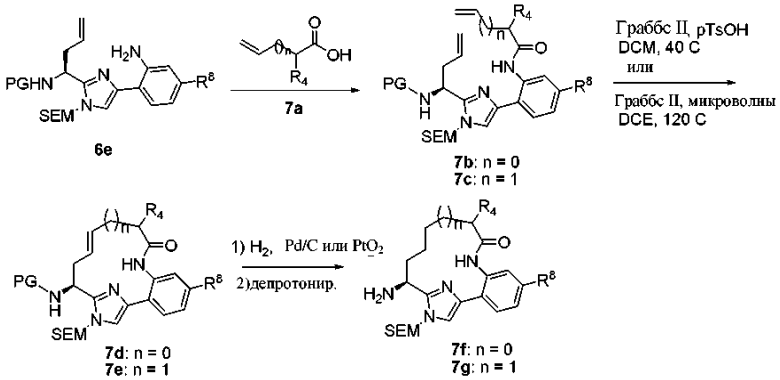
Промежуточные соединения для получения соединений по настоящему изобретению, в которых кольцевая группа B представляет собой имидазольное кольцо, могут быть получены из соответствующего N-защищенного аллилглицина (6a) в соответствии с общей методикой, представленной на схеме 6 (Contour-Galcera et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 11(5):741-745 (2001)). Конденсацией 6a с соответствующим образом замещенным бромацетофеноном (1b) в присутствии подходящего основания, такого как бикарбонат калия, K_2CO_3 или CS_2CO_3, в подходящем растворителе, таком как DMF, получают кетоэфирное промежуточное соединение, которое может быть циклизовано с получением имидазола (6c) путем нагревания в присутствии избытка ацетата аммония в растворителе, таком как толуол или ксилол. Это последнее превращение можно удобно проводить в небольших масштабах при 160°C в микроволновом реакторе или в большем масштабе путем нагревания смеси с обратным холодильником, удаляя воду с помощью насадки Дина-Старка. Полученное в результате промежуточное соединение имидазола (6c) затем защищают обработкой SEM-Cl в присутствии основания, такого как гидрид натрия или дициклогексилметиламин, в растворителе, таком как THF или DCM. Бромистый арил (6d) затем преобразуют в соответствующий анилин (6e) путем нагревания в герметично закрытом сосуде с избытком гидроксида аммония в присутствии йодида меди, основания, такого как CS_2CO_3, и каталитического количества пролина в DMCO в качестве растворителя. Ацилированием 6e соответствующей алкеновой кислотой и агентом связывания, таким как T3P или реагент BOP, или в качестве альтернативы путем обработки хлорангидридом алкеновой кислоты в присутствии основания, такого как TEA или DIEA, получают диен 6F, который подвергается закрывающему кольцо метатезису путем нагревания в разбавленном растворе в присутствии п-толуолсульфокислоты и катализатора Граббса II в подходящем растворителе, таком как DCM или DCE, с получением соответствующего макроцикла (6g) (Tetrahedron Letters, 44:1379 (2003)). С другой стороны, RCM может проводиться в среде микроволн при повышенных температурах без pTsOH. Хлорированием имидазольного кольца NCS или первоначальным уменьшением двойной связи с последующим хлорированием и удалением защитной группы получают промежуточные соединения 6h и 6i соответственно. С другой стороны, для соединений, в которых R_{10} = CN, каталитическое гидрирование 6g с последующим бромированием с NBS при комнатной температуре и последующее катализируемое палладием цианирование и удаление защитной группы дает промежуточное соединение 6j. Промежуточные соединения 6h-j могут быть преобразованы в соединения по настоящему изобретению, следуя стадиям, описанным в схеме 15.

Схема 6



Типичные содержащие имидазол амидные макроциклические промежуточные соединения, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, описаны в схеме 7. Анилин 6e может быть связан с соответствующим образом замещенной карбоновой кислотой 7a с использованием ангидрида пропанфосфоновой кислоты (T3P) с получением амида 7b (n=0) и 7c (n=1). С использованием модифицированной методики, описанной Lovely (Tetrahedron Letters, 44:1379 (2003)), 7b и 7c, после предварительной обработки p-TsOH для образования иона имидазолина, могут быть циклизованы путем закрывающего кольцо метатезиса с использованием катализатора, такого как Граббс (II), в подходящем растворителе, таком как DCM, DCE или толуол, при повышенной температуре, с получением имидазолсодержащих макроциклов 7d (n=0) и 7e (n=1). Алкен затем может быть восстановлен водородом или над палладием-на-угле, или оксидом платины, и последующим удалением защитной группы с помощью TFA в DCM получают амин 7f и 7g. Соединения формул 7f и 7g могут быть преобразованы в соединения по настоящему изобретению в соответствии со схемой 15.

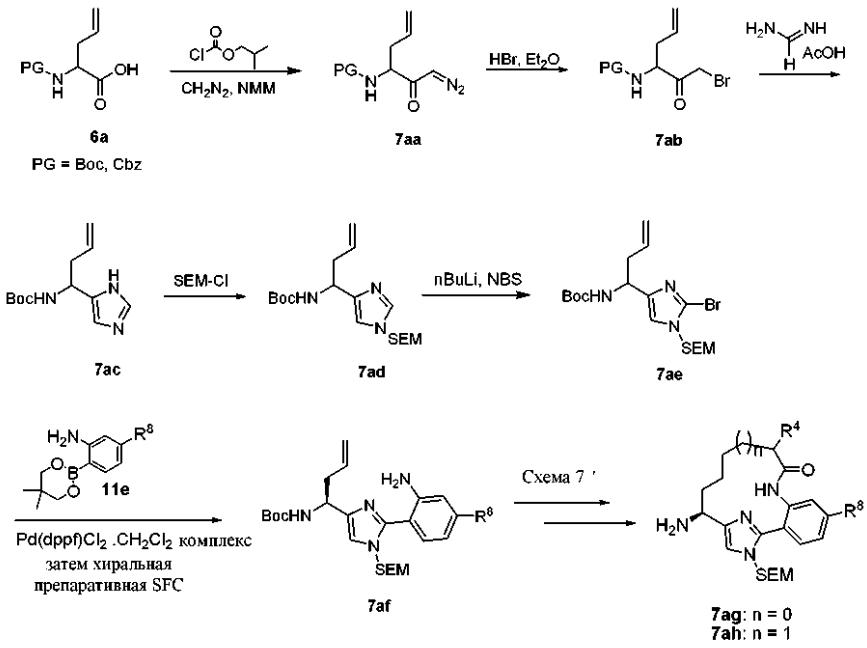
Схема 7



Типичные региоизомерные содержащие имидазоламидные макроциклические промежуточные соединения, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, описаны в схеме 7a. Соответствующим образом N-защищенный аллилглицин 6a может быть преобразован в бромкетон 7ab в две стадии. Конденсацией 7ab с формамидином при повышенной температуре образуется имидазол 7ac. Имидазол 7ac может быть защищен SEM-Cl, и затем депротонированием nBuLi и последующим быстрым охлаждением NBS получают бромимидазол 7ae. Связыванием реакцией Сузуки-Мияуры между бромимидазолом 7ae и соответствующим образом замещенным арилом или гетероарилом бороновой

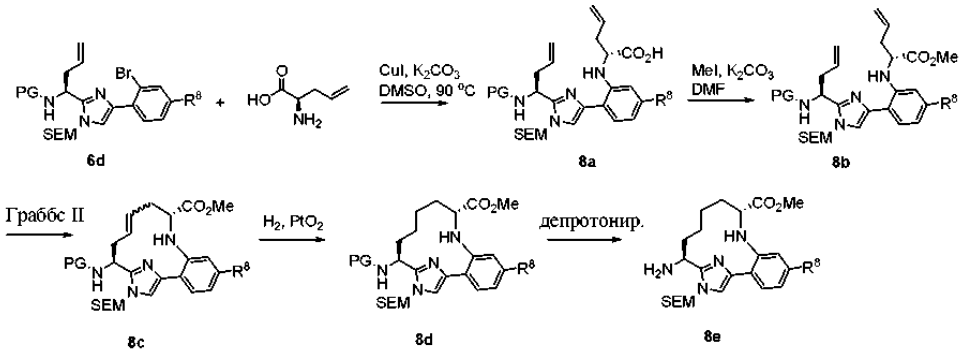
кислоты или сложного эфира 11e в присутствии основания, такого как K_3PO_4, используя прекатализатор, такой как комплекс $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$, получают после разделения энантиомеров анилин 7af. Анилин 7af может быть преобразован в 7ag и 7ah согласно схеме 7. Соединения формулы 7ag и 7ah могут быть преобразованы в соединения по настоящему изобретению в соответствии со схемой 15.

Схема 7a



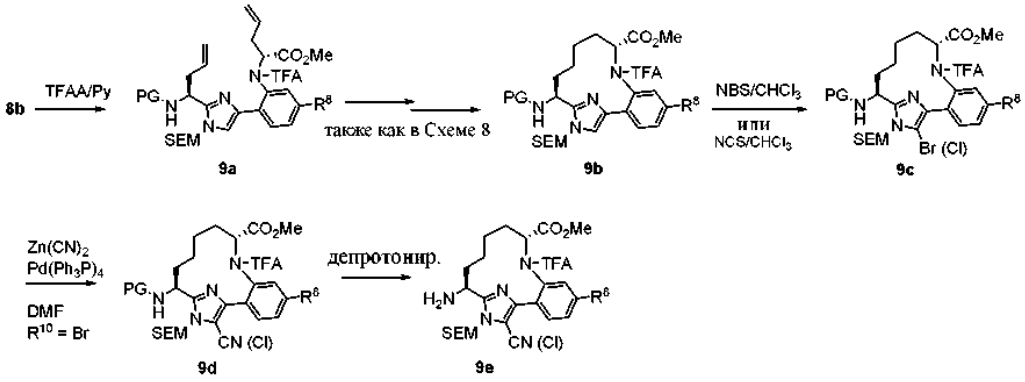
В качестве альтернативы содержащие имидазол макроциклы по настоящему изобретению могут быть получены из промежуточного соединения 8e согласно схеме 8. Реакцией связывания по Ульману соединения 6d и аллилглицина с последующим метилированием кислоты можно получить обобщенный аналог анилина 8b. Закрывающим кольцо метатезисом диена 8b, используя катализатор Граббса II, можно получить макроциклический олефин 8c. Затем макроциклический олефин 8c может быть преобразован в ключевое промежуточное соединение 8e путем гидрирования и селективного снятия аминовой защитной группы с соединения 8d. Амин 8e может быть преобразован в соответствующий циклический карбамат или другие аналоги в соответствии с методиками, описанными в схеме 15. Другой диастереомер в положении метилового эфира также может быть получен таким же образом, как описано выше.

Схема 8



Циано или хлоримидазольный аналог промежуточного соединения 8e может быть получен с помощью незначительно модифицированной последовательности, представленной на схеме 9. Анилиновый азот в соединении 8b может быть защищен с помощью трифторацетилгруппы (TFA), чтобы блокировать бромирование/хлорирование в фенильной группе во время превращения соединения 9b в 9c. Следуя той же последовательности, которая показана на схеме 8, полученный в результате защищенный анилин 9a может быть преобразован в макроциклическое соединение 9b. Бромированием или хлорированием 9b с NBS или NCS соответственно, получают промежуточные соединения 9c. Для соединений, где R^{10} представляет собой CN, бромид 9c преобразуется в цианоимидазол 9d путем катализируемого палладием цианирования, как описано в схеме 6 выше. Выборочным удалением аминовой защитной группы из соединения 9d получают аминовые промежуточные соединения 9e. Например, защитную группу Boc можно выборочно удалить либо в слабокислой среде, или термически, нагреванием в трифторэтаноле в микроволновой печи при 150°C. Промежуточное соединение 9e может быть преобразовано в конечные соединения, описанные в настоящем изобретении, в соответствии со схемой 15.

Схема 9



В качестве альтернативы соединения имидазола по настоящему изобретению могут быть получены из трифторметиловых замещенных макроциклических промежуточных соединений 10c, которые могут быть получены из анилина 6e в соответствии с последовательностью, описанной в схеме 10. Реакцией конденсации анилина 6e с трифторацетальдегидэтилгемиацеталем получают аминал 10a. Обработкой 10a аллильным реактивом Гриньяра получают анилин 10b, который затем преобразуют в целевое соединение 10c путем последовательности, описанной в схеме 6.

Схема 10

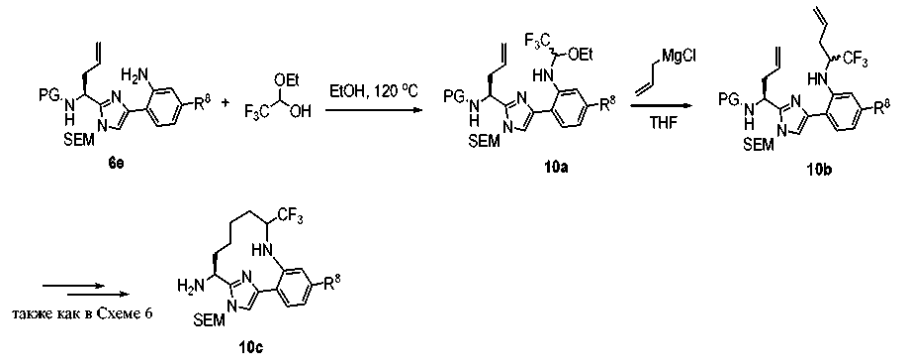
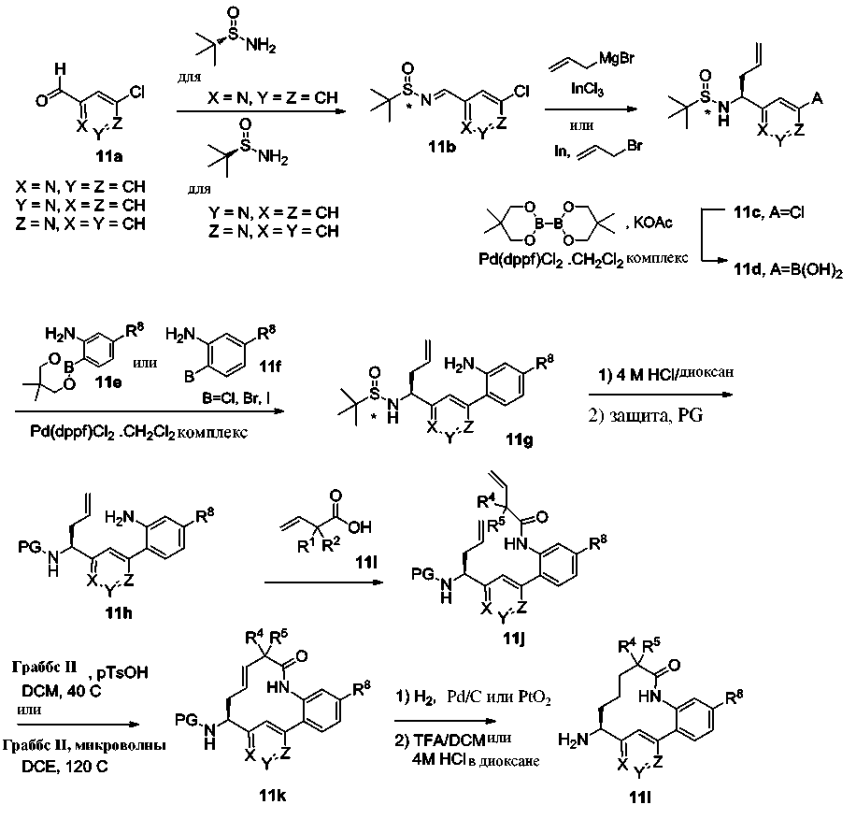


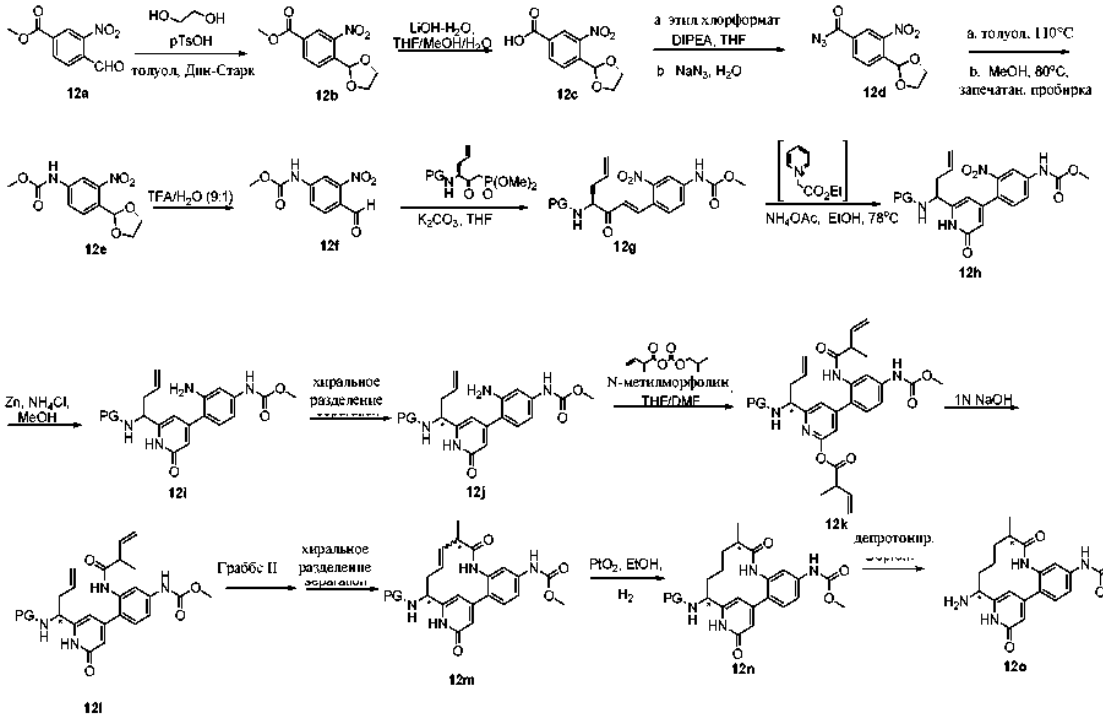
Схема 11



Типичные соединения по настоящему изобретению, в которых кольцевая группа B представляет собой шестичленный гетероцикл (пример - пиридин), могут быть получены из промежуточных соединений 111, синтез которых описан в схеме 11. Конденсацией альдегида 11a (X = N), полученного в соответствии с модифицированной методикой, описанной Negi (Synthesis, 991 (1996)), с (S)-2-метилпропан-2-сульфинамидом в присутствии безводного сульфата меди в растворителе, таком как DCM, получают сульфинимин 11b (Ellman, J., J. Org. Chem., 64:1278 (1999)). С использованием модифицированной методики, описанной Kuduk (Tetrahedron Letters, 45:6641 (2004)), соответственно замещенные реактивы Гриньяра, например аллилмагнийбромид, могут быть добавлены к сульфинимину 11b с получением сульфинамида 11c в виде смеси диастереомеров, которые могут быть разделены на различных стадиях последовательности. Диастереоселективность в случае добавления аллилмагнийбромида к сульфинимину 11b может быть улучшена путем применения хлорида индия(III) в соответствии с модифицированной методикой Xu (Xu, M-H, Organic Letters, 10(6): 1259 (2008)). Связыванием по Сузуки-Мияура между 4-хлорпиридином 1c и соответствующим образом замещенной арил- или гетероарилбороновой кислотой или сложным эфиром 11e в присутствии основания, такого как фосфат калия, в смеси растворителей, таких как DMCO и H_2O, или DMF, с использованием прекатализатора, такого как комплекс $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$, получают 11g. В качестве альтернативы связывание по Сузуки-Мияура между бороновой кислотой 11d и соответствующим образом замещенным арил- или гетероарилгалогенидом 11f может быть использовано для получения 11g. Взаимопревращение защитной группы может быть выполнено в две стадии с получением 11h. В качестве альтернативы взаимопревращение защитной группы может происходить в первую очередь на 11c с последующим связыванием по Сузуки-Мияура. Анилин 11h затем может быть связан с соответствующим образом замещенной карбоновой кислотой 11i с использованием T3P и основания, такого как пиридин, с образованием амида 11j. С использованием модифицированной методики, описанной Lovely (Tetrahedron Letters, 44:1379 (2003)), 11j, после предварительной обработки п-толуолсульфоновой кислотой с образованием иона пиридиния, может быть циклизован путем закрывающего кольцо метатезиса с использованием катализатора, такого как Граббс (II), в подходящем растворителе, таком как DCM, DCE или толуол, при повышенной температуре, с получением пиридин-содержащего макроцикла 11k. Алкен может быть восстановлен водородом или над палладием-на-угле, или оксидом платины, и последующим снятием защитной группы TFA в DCM или 4 M HCl в диоксане получают амин 111. Соединения формулы 111 могут быть преобразованы в соединения по настоящему изобретению в соответствии со схемой 15.

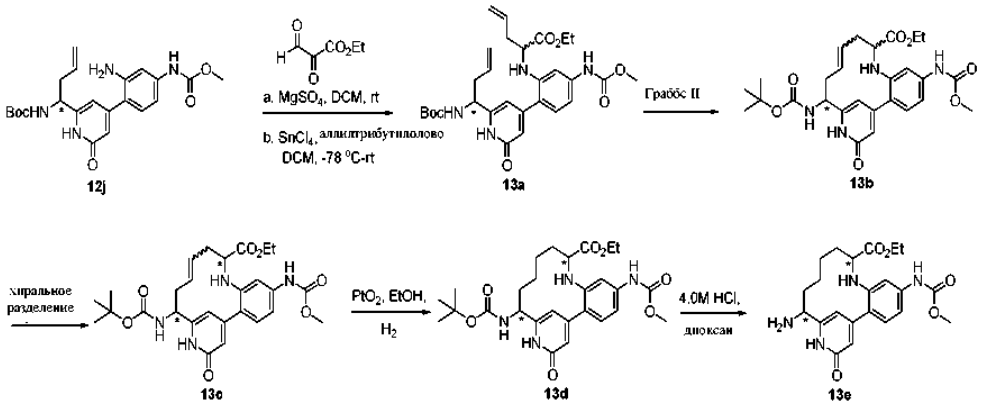
Дополнительные макроциклы, содержащие пиридин, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, также могут быть получены в соответствии со схемой 11. В случаях, когда пиридиновое ядро представляет собой 4-пиридин (Z = N), а не 2-пиридин (X = N), превращение 11h в 11j может легко осуществляться с помощью хлорангидрида Hi. Промежуточные соединения формул 11g, где $R^8 = NO_2$, могут быть модифицированы, чтобы далее получить промежуточные соединения, в которых $R^8 = NHCO_2\text{-}C_{1\text{-}4}$ алкил, или перед связыванием с кислотой Hi, или после связывания с кислотой. Восстановление нитрогруппы до аминогруппы может быть осуществлено с помощью восстанавливающего агента (например, $Zn\text{-}NH_4Cl$) в инертном растворителе (например, MeOH) с получением промежуточного соединения формулы 11g, где $R^8 = NH_2$. Эти анилинопроизводные могут быть связаны с хлоралканоатами формулы $ClCO_2\text{-}C_{1\text{-}4}$ алкил в присутствии основания (например, DIEA) в инертном растворителе (например, DCM) с получением промежуточных соединений, где $R = NHCO_2\text{-}C_{1\text{-}4}$ алкил.

Схема 12



Аминоэфирный аналог 13e был получен из ключевого промежуточного соединения 12j, соблюдая последовательность, описанную в схеме 13. Путем поэтапного образования имина 12j с этиловым 2,3-диоксопропаноатом с последующим добавлением аллилтрибутилолова в присутствии хлорида олова(IV) получали RCM предшественник 13a. Следуя той же последовательности в схеме 12, 13a может быть преобразован в ключевое промежуточное соединение 13e в несколько стадий. Другие макроциклические промежуточные соединения, такие как 13e, в которых сложный эфир заменяется различными заместителями, также могут быть аналогичным образом созданы и, соблюдая последовательность реакций, описанных выше, могут быть преобразованы в соединения по настоящему изобретению в соответствии со схемой 15.

Схема 13



Способы синтеза целого ряда замещенных пиридиновых соединений, используемых в качестве исходных материалов для получения соединений по настоящему изобретению, хорошо известны в данной области и были подробно рассмотрены (примеры методик, применяемых для получения пиридиновых исходных материалов, см. Kroehnke, F., Synthesis, 1 (1976); Abramovitch, R.A., ed., "Pyridine and Its Derivatives", The Chemistry of Heterocyclic Compounds, 14 (Suppl. 1-4), John Wiley & Sons, New York (1974); Boulton, A.J. et al., eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 2:165-524, Pergamon Press, New York (1984); McKillop, A., ed., Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 5:1-300, Pergamon Press, New York (1996)).

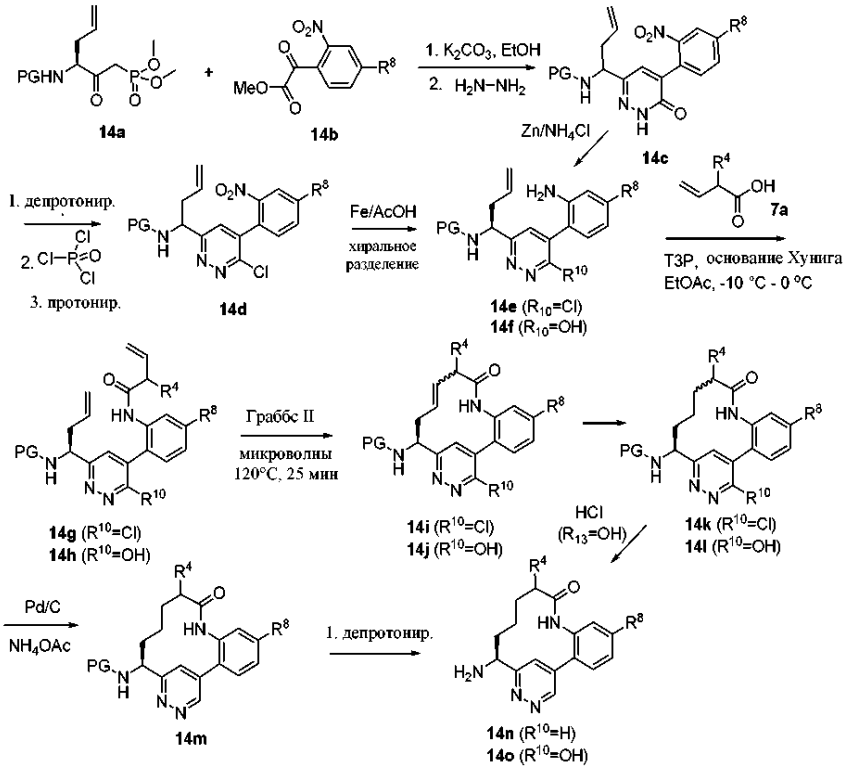
В случае, когда соответствующим образом замещенные бороновые кислоты не являются коммерчески доступными, может быть выбрана модификация этого способа, где арилгалогенид подвергают опосредованному палладием связыванию с дибороновыми соединениями, такими как бис(пинаколато)диборон или бис(неопентилгликолато)диборон, с получением соответствующих промежуточных

соединений 4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан или 5,5-диметил-[1,3,2]диоксаборолан, с помощью методики Ishiyama, T. et al. (J. Org. Chem., 60(23):7508-7510 (1995)). С другой стороны, это же промежуточное соединение может быть получено реакцией промежуточного галогенида с соответствующим диалкоксигидроборaном, как описано Murata et al. (J. Org. Chem., 62(19):6458-6459 (1997)). Промежуточные соединения боронпинаколата могут быть использованы вместо бороновых кислот для связывания с арил/гетероарильными галогенидами или трифлатами, или промежуточное соединение боронпинаколат может быть преобразовано в бороновые кислоты. С другой стороны, соответствующие бороновые кислоты могут быть получены с помощью металл-галогенного обмена арил/гетероарильного галогенида, быстрым охлаждением реагентом триалкоксиборат и водной обработкой, с получением бороновых кислот (Miyaura, N. et al., Chem. Rev., 95:2457 (1995)).

Также понятно, что область промежуточного синтеза может также распространяться за пределы использования методики связывания по Сузуки-Мияура, так как предшественники арильные галогениды или трифлаты, описанные выше, также являются прекурсорами для методик перекрестного сочетания по Стилле, Негиши, Хияма и Кумада (Tsuji, J., Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (2000); Tsuji, J., Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1996)).

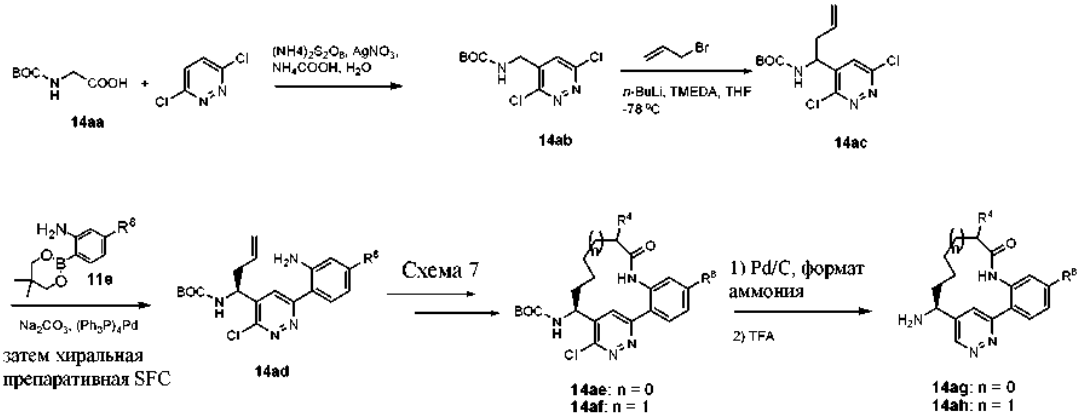
Дополнительные макроциклы, содержащие пиридазин и пиридазинон, могут быть получены в соответствии со схемой 14. Путем конденсации калиевой соли 14a с соответствующим образом замещенным α-кетоэфиром 14b, который является либо коммерчески доступным, либо получен с использованием модифицированной методики, описанной Домагала (Tetrahedron Lett., 21:4997-5000), в растворителе, таком как THF, образуется производное α,β-ненасыщенного кетона, которое затем может быть конденсировано с соответствующим образом замещенным производным гидразина с получением пиридазинона 14c. Нитрогруппа затем может быть восстановлена до анилина 14f цинком и NH_4Cl в метаноле. Пиридазинон 14c может быть преобразован в хлорпиридазин 14d снятием аминовой защитной группы, с последующей обработкой $POCl_3$, затем повторной защитой. Нитрогруппа может быть восстановлена до анилина 14e железом и AcOH. Анилины 14e и 14f затем могут быть связаны с соответствующим образом замещенной карбоновой кислотой 7a с использованием T3P с образованием амида 14g (R_{10} = Cl) и 14h (R_{10} = OH) соответственно. 14g и 14h затем могут быть циклизованы с помощью закрывающего кольцо метатезиса с использованием катализатора, такого как Граббс (II), в подходящем растворителе, таком как DCM, DCE или толуол, при повышенной температуре, с получением макроцикла 14i (R_{10} = Cl) и 14j (R_{10} = OH) соответственно. Полученные в результате алкены затем могут быть восстановлены водородом либо над палладием-на-угле, либо оксидом платины с получением 14k и 14l. 14k может быть восстановлен ацетатом аммония и палладием-на-угле, чтобы восстановить хлор, с получением 14m. Последующим снятием защиты с 14 m и 14l получают амины 14n (R_{10} = H) и 14o (R_{10} = OH). Соединения формул 14n и 14o могут быть преобразованы в соединения по настоящему изобретению в соответствии со схемой 15.

Схема 14



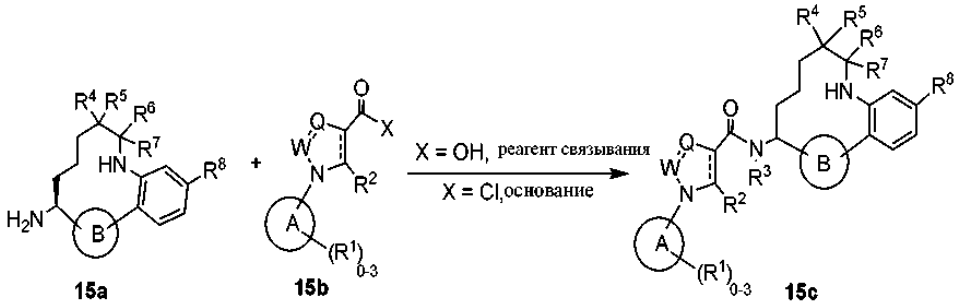
Типичные амидные макроциклические промежуточные соединения, содержащие региоизомерный пиридазин, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, описаны в схеме 14a. С использованием модификации реакции Миниши, описанной Cowden (Org. Lett., 5:4497-4499 (2003)), могут быть связаны соответствующим образом защищенный глицин 14aa и 3,6-дихлорпиридазин при повышенной температуре в присутствии нитрата серебра, персульфата аммония и кислоты, такой как формиат аммония, в растворителе, таком как вода или смесь вода/диметилформамид, с получением соединений формулы 14ab. Соединение 14ab может быть далее функционализовано депротонированием с nBuLi и последующим алкилированием соответствующим образом замещенным алкилгалогенидом, например аллилбромидом, с получением соединения 14ac. Связыванием по Сузуки-Мияура между хлорпиридазином 14ac и соответствующим образом замещенным арил- или гетероарилбороновой кислотой или сложным эфиром 11e в присутствии основания, такого как карбонат натрия, используя прекатализатор, такой как $(Ph_3P)_4Pd$, получают, после разделения энантиомеров, анилин 14ad. Анилин 14ad может быть преобразован в 14ae и 14af согласно схеме 7. Гидрогенолизом хлора в условиях трансферной гидрогенизации и снятием Boc-защиты получают соединения 14ag и 14ah. Соединения формул 14ag и 14ah могут быть преобразованы в соединения по настоящему изобретению в соответствии со схемой 15.

Схема 14a



Типичные соединения по настоящему изобретению затем могут быть получены, как показано на схеме 15, с использованием промежуточных соединений, полученных по схемам 2-13. Различные замещенные кислоты, представленные формулой 15b, могут быть связаны с обоими 6- и 5-членными макроциклическими аминами, представленными в виде 15a, с использованием либо сязывающих реагентов, либо путем преобразования их в хлорангидрид (например, реагент Вильсмейера), и затем обработкой смеси основанием с получением целевых макроциклических соединений по настоящему изобретению.

Схема 15



Очистку промежуточных соединений и конечных продуктов проводили путем либо хроматографии с нормальными фазами, либо обращенно-фазовой хроматографией. Хроматографию с нормальными фазами выполняли с использованием предварительно заполненных SiO_2 картриджей, элюируя либо градиентами гексанов и EtOAc, либо DCM и MeOH, если не указано иное. Обращенно-фазовую препаративную ВЭЖХ выполняли, используя колонку C18, элюируя градиентами растворитель A (90% H_2O, 10% MeOH, 0.1% TFA) и растворитель B (10% H_2O, 90% MeOH, 0.1% TFA, UV 220 нм), или градиентами растворитель A (90% H_2O, 10% ACN, 0.1% TFA) и растворитель B (10% H_2O, 90% ACN, 0.1% TFA, UV 220 нм), или градиентами растворитель A (98% H_2O, 2% ACN, 0.05% TFA) и растворитель B (98% ACN, 2% H_2O, 0.05% TFA, UV 220 нм) (или) Sunfire Prep C18 OBD 5u 30×100 мм, 25 мин градиент от 0-100% B. A = H_2O/ACN/TFA 90:10:0.1. B = ACN/H_2O/TFA 90:10:0.1.

Если не указано иное, анализ конечных продуктов проводили с помощью обращено-фазовой аналитической ВЭЖХ.

Метод A: большинство аналитических испытаний ВЭЖХ проводили при следующих условиях:

SunFire (3.0×150 мм) (15 мин градиент - 95:5 H_2O/ACN до 95:5 ACN/H_2O - 0.05% TFA).

Метод B: ZORBAX® (4.6×75 мм) (8 мин градиент - 10:90 MeOH/H_2O до 90:10 MeOH/H_2O, 0.2% H_3PO_4).

Метод C: PHENOMENEX® Luna 5 мкм 4.6×50 мм (4 мин градиент - 10:90 ACN/H_2O до 90:10 ACN/H_2O - 0.1% TFA).

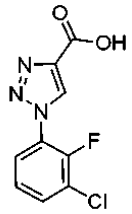
Метод D: колонка SunFire (3.5 мкм C18, 3.0×150 мм). Применяли градиентное элюирование (1.0 мл/мин) от 10-100% растворителя B на протяжении 10 мин и затем 100% растворитель B на протяжении 5 мин. Растворитель A представляет собой (95% воды, 5% ацетонитрила, 0.05% TFA), и растворитель B представляет собой (5% воды, 95% ацетонитрила, 0.05% TFA, UV 254 нм).

Метод E: колонка SunFire (3.5 мкм C18, 3.0×150 мм). Применяли градиентное элюирование (1.0 мл/мин) от 10-100% растворителя B на протяжении 12 мин и затем 100% растворителя B на протяжении 3 мин. Растворитель A представляет собой (95% воды, 5% ацетонитрила, 0.05% TFA), и растворитель B представляет собой (5% воды, 95% ацетонитрила, 0.05% TFA, UV 254 нм).

Большинство масс-спектрометрических испытаний проводили при следующих условиях:

ЖХ-МС(ИЭР) m/z: $[M+H]^+$ PHENOMENEX® Luna C18 (2×30 мм) (2 мин градиент 90% H_2O/10% MeOH/0.1% TFA до 90% MeOH/10% H_2O/0.1% TFA) (или) BEH C18 2.1×50 мм - 2 мин градиент 0-100% B. (A: 90/10/0.1 H_2O/ACN/TFA; B: 90/10/0.1 ACN/H_2O/TFA).

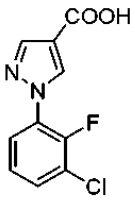
Промежуточное соединение 1. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 1. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота. 3-Хлор-2-фторанилин растворяли в TFA (4 мл) и к вышеупомянутому раствору добавляли H_2O (2 мл). Смесь затем охлаждали до 0°C и к ней по каплям добавляли предварительно растворенный водный раствор (2 мл) $NaNO_2$, чтобы не допустить повышения температуры выше 5°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 0.5 ч с последующим добавлением твердого NaN_3 порциями. Реакционную смесь перемешивали на холоде и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь быстро охлаждали H_2O (100 мл) и экстрагировали азид с помощью EtOAc (2×50 мл), высушивали и выпаривали до твердого вещества (1.1 г). Полученный продукт растворяли в DMCO (5 мл) в колбе в условиях микроволн и к нему добавляли L-пролин (0.02 г), $Cu(OAc)_2$ (0.1 г), K_2CO_3 (1.5 г), аскорбат натрия (0.1 г) и избыток трет-бутилпропионата (3 мл). Колбу герметично закрывали и нагревали при 75°C в течение ночи. ЖХ-МС аликвоты показала, что реакция завершена. Реакционную смесь быстро охлаждали H_2O (100 мл) и органический слой экстрагировали EtOAc (2×100 мл), промывали концентрированным солевым раствором (50 мл) и высушивали ($MgSO_4$). Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Целевой продукт сложный эфир отделяли и концентрировали, выпаривали до коричневого твердого вещества (0.98 г). Сложный эфир (0.2 г) растворяли в DCM (2 мл) и к нему добавляли TFA (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС аликвоты показала, что реакция завершена. Реакционную смесь затем быстро охлаждали H_2O (50 мл) и органический слой экстрагировали EtOAc (2×100 мл), высушивали и выпаривали до коричневой твердой массы. МС (ИЭР) m/z: 342.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 7.60-7.55 (dt, 1H), 7.42-7.37 (dt, 1H), 7.28-7.23 (dt, 1H) ppm.

Промежуточное соединение 2. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 2A. Этил 5-амино-1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат.

К смеси (3-хлор-2-фторфенил)гидразина гидрохлорида (0.67 г, 3.40 ммоль), (E)-этил 2-циано-3-этоксиакрилата (0.633 г, 3.72 ммоль) и ацетата натрия (0.586 г, 7.12 ммоль) при комнатной температуре добавляли AcOH и H_2O с образованием кашицы. Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 0.25 ч и затем нагревали при 100°C в течение ночи. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь быстро охлаждали H_2O (200 мл) и отделяли желтовато-коричневое твердое вещество. Твердые вещества отфильтровывали и тщательно промывали H_2O. По-

вторно растворяли остаток в DCM, высушивали и выпаривали до коричневого твердого вещества в качестве целевого продукта (0.76 г, 78%). МС (ИЭР) m/z: 284.2 $(M+H)^+$.

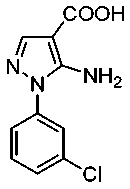
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 7.51 - 7.29 (m, 2H), 7.27 - 7.03 (m, 1H), 5.30 - 5.06 (m, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 1.38 - 1.04 (m, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 2. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

Смесь промежуточного соединения 2A (0.317 г, 1.117 ммоль), изоамилнитрита (1.304 г, 11.14 ммоль) в THF (20 мл) нагревали при 100°C. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали под вакуумом с выходом сырого продукта. К сырому продукту добавляли NaOH (0.610 г, 10 экв.), MeOH и H_2O. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь затем быстро охлаждали H_2O (100 мл) и экстрагировали непрореагировавший исходный материал EtOAc (2×100 мл). Водный слой затем подкисляли HCl (1н.) и затем экстрагировали органические вещества EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 2 в виде коричневой твердой массы. МС (ИЭР) m/z: 240.9 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.8 Гц, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 1H) ppm.

Промежуточное соединение 3. 5-Амино-1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 3A. Этил-5-амино-1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (ссылка: J. Heterocyclic Chem., 267 (1987)).

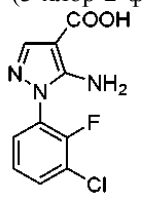
К смеси (3-хлорфенил)гидразина гидрохлорида (2.328 г, 13 ммоль), (E)-этил 2-циано-3-этоксиакрилата (2.199 г, 13.00 ммоль) и K_2CO_3 (1.797 г, 13.00 ммоль) добавляли EtOH (20 мл). Суспензию затем нагревали с обратным холодильником и перемешивали при температуре дефлегмации в течение ночи. Через 20 ч реакционную смесь выливали в смесь лед-H_2O. Суспензию затем фильтровали и твердое вещество, собранное путем фильтрации, высушивали под вакуумом (50°C) в течение ночи с выходом коричневого твердого вещества (2.93 г). МС (ИЭР) m/z: 266.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 3. 5-Амино-1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота (ссылка: J. Heterocyclic Chem., 773 (2003)).

Раствор промежуточного соединения 3A (0.652 г, 2.454 ммоль) и NaOH (0.613 г, 15.34 ммоль) в EtOH (1.534 мл) и H_2O (13.80 мл) кипятили с обратным холодильником до тех пор, пока реакционная смесь не становилась гомогенной. Через 24 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат подкисляли концентрированной HCl с получением суспензии, которую подвергали фильтрации. Твердое вещество, собранное путем фильтрации, промывали H_2O и высушивали под вакуумом (50°C) в течение 4 ч с получением желтого твердого вещества (0.51 г) в качестве целевого продукта. МС (ИЭР) m/z: 238.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 1H) ppm.

Промежуточное соединение 4. 5-Амино-1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 4A. Этил 5-амино-1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат.

Коричневую суспензию (3-хлор-2-фторфенил)гидразина гидрохлорида (0.500 г, 2.54 ммоль) и (E)-этил 2-циано-3-этоксиакрилата (0.472 г, 2.79 ммоль) в EtOH (2.54 мл) и триэтиламина (0.707 мл, 5.08 ммоль) нагревали до 85°C. Через 4.5 ч реакцию останавливали и охлаждали до комнатной температуры. Реакцию концентрировали с получением коричневого твердого вещества. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали промежуточное соединение 4A (0.185 г, 26%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 284.0 $(M+H)^+$.

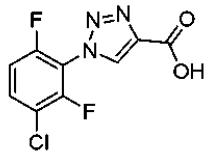
Промежуточное соединение 4. 5-Амино-1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

Прозрачный бледно-желтый раствор промежуточного соединения 4A (0.184 г, 0.649 ммоль) в MeOH (3.24 мл) и 1.0н. NaOH (1.946 мл, 1.946 ммоль) перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч реакцию нагревали до 50°C. Через 8 ч реакцию останавливали и охлаждали до комнатной температуры. Прозрачный желто-оранжевый раствор концентрировали с получением белого твердого вещества.

Белое твердое вещество разделяли между EtOAc, водой и 1.0н. NaOH и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Водный слой подкисляли 1.0н. HCl и затем экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои после подкисления промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 4 (0.153 г, 92%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 256.0 $(M+H)^+$ и 258.0 $(M+2+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 12.02 (br. s., 1H), 7.74 (ddd, J = 8.1, 6.7, 1.7 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (td, J = 7.4, 1.7 Гц, 1H), 7.37 (td, J = 8.0, 1.2 Гц, 1H), 6.43 (s, 2H).

Промежуточное соединение 5. 1-(3-Хлор-2,6-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 5A. трет-Бутил (3-хлор-2,6-дифторфенил)карбамат.

3-Хлор-2,6-дифторбензойную кислоту (4.85 г, 25.2 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и охлаждали до 0°C. К этому раствору затем добавляли этилхлорформат (3.01 г, 27.7 ммоль) с последующим добавлением TEA (3.86 мл, 27.7 ммоль) и перемешивали при этой же температуре в течение 1 ч. К получившейся кашице затем добавляли NaN_3 в H_2O (5 мл) по каплям и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1.25 ч. Твердые вещества отделяли от реакционной смеси и оставляли твердые вещества отстаиваться с последующим отделением декантата. Остаток растворяли в H_2O (50 мл) и экстрагировали DCM (2×). Полученный выше органический слой затем объединяли с декантатом, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали с выходом остатка. Остаток повторно растворяли в толуоле (50 мл) и нагревали при 110°C. К полученному раствору добавляли t-BuOH (1.5 г) и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (2.86 г, 43%). МС (ИЭР) m/z: 286.0 $(M+Na)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.28 (s, 1H), 7.03 - 6.72 (m, 1H), 6.10 - 5.83 (m, 1H), 1.57 - 1.37 (m, 9H) ppm.

Промежуточное соединение 5B. трет-Бутил 1-(3-хлор-2,6-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат.

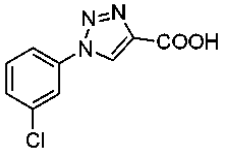
К раствору промежуточного соединения 5A в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали с выходом коричневого масла, которое повторно растворяли в TFA (5 мл) и охлаждали до 0°C. К этому охлажденному раствору затем добавляли $NaNO_2$ (0.209 г, 3.03 ммоль) в H_2O (1 мл) по каплям. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 0.5 ч с последующим добавлением NaN_3 (0.394 г, 6.07 ммоль) в H_2O (1 мл). Реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 2 ч при этой же температуре и затем быстро охлаждали H_2O (100 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (2×). Объединенные органические слои высушивали и выпаривали до коричневого масла. Азид из вышеуказанной реакции затем растворяли в DMCO (5 мл) и к этому раствору добавляли трет-бутилпропионат (1.5 мл, 1.517 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (0.055 г, 0.303 ммоль) и K_2CO_3 (0.839 г, 6.07 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем быстро охлаждали H_2O и отделяли твердую массу. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×). Органический слой высушивали и выпаривали до темного коричневато-черного масла. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Целевой продукт отделяли в виде красноватого масла (0.3 г, 62%). МС (ИЭР) m/z: 316.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 5. 1-(3-Хлор-2,6-дифторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 5B (0.3 г, 0.950 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали с выходом сырого продукта, который очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ. МС (ИЭР) m/z: 260.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.94 (s, 1H), 7.85 (ddd, J = 9.3, 8.1, 5.3 Гц, 1H), 7.40 (td, J = 9.2, 2.0 Гц, 1H) ppm.

Промежуточное соединение 6. 1-(3-Хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 6A. Этил 1-(3-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат.

Нитрит натрия (1.947 г, 28.2 ммоль), растворенный в H_2O (5 мл), добавляли к холодному (<5°C) TFA (20 мл) раствору 3-хлоранилина (3.6 г, 28.2 ммоль). Через 0.5 ч азид натрия (1.835 г, 28.2 ммоль),

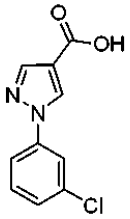
растворенный в H_2O (1 мл), добавляли по каплям к полученной выше реакционной смеси. Реакционную смесь затем перемешивали холодной в течение 2 ч и затем быстро охлаждали H_2O (100 мл) и экстрагировали органические вещества EtOAc (2×100мл). Органические слои затем высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали до коричневого масла (3.5 г). Приблизительно 1 г азида из полученного сырого продукта переносили в микроволновую колбу. К нему добавляли этилпропионат (1.5 мл), DMCO (4 мл), карбонат натрия (0.1 г) и L-пролин (0.1 г) и реакционную смесь нагревали при 75°C в течение ночи. Реакцию затем быстро охлаждали H_2O для осаждения твердых веществ. Твердые вещества отфильтровывали и промывали избытком H_2O с последующей сушкой под вакуумом с получением 1.3 г целевого триазолового сложного эфира. МС (ИЭР) m/z: 252.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 6. 1-(3-Хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 6A (0.3 г, 1.192 ммоль) в смеси THF и H_2O (1:1) добавляли LiOH и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч реакционную смесь быстро охлаждали H_2O (50 мл) и экстрагировали непрореагировавший исходный материал EtOAc. Водный слой затем подкисляли и экстрагировали кислоту EtOAc (2×100 мл). Органические слои затем высушивали над $MgSO_4$ и выпаривали до коричневого масла, которое затвердевало при комнатной температуре. МС (ИЭР) m/z: 224.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 2.2 & 8.4Гц, 2H), 7.61-7.56 (m, 2H) ppm.

Промежуточное соединение 7. 1-(3-Хлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

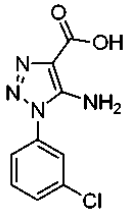


Промежуточное соединение 7. 1-(3-Хлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

1-(1-(3-Хлорфенил)-1H-пиразол-4-ил)этанон растворяли в растворе MeOH и DMCO (5:1). К этому раствору затем добавляли раствор NaOMe (2н., 10 мл) с последующим добавлением гипохлорита кальция (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь быстро охлаждали H_2O (200 мл) и подкисляли концентрированной HCl. Органические вещества экстрагировали EtOAc (2×100 мл) и концентрировали с выходом коричневого твердого вещества в качестве целевого продукта. МС (ИЭР) m/z: 223.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.36-7.38 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.89-7.90 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.65 (s, 1H) ppm.

Промежуточное соединение 8. 5-Амино-1-(3-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота

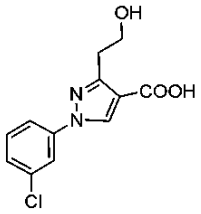


Промежуточное соединение 8. 5-Амино-1-(3-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота.

Азид получали, как описано ранее (промежуточное соединение 6), начиная с 3-хлоранилина. Азид затем обрабатывали трет-бутил 2-цианоацетатом при условиях дефлегмации в течение ночи. После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь быстро охлаждали H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органические слои затем высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали до коричневого твердого вещества. Коричневое твердое вещество затем повторно растворяли в DCM (2 мл), и к этому раствору добавляли TFA (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали и быстро охлаждали H_2O для осаждения коричневого твердого вещества. Твердые вещества отфильтровывали, промывали избытком MeOH и высушивали с получением коричневато-белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 238.9 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.75 (bs, 1H), 7.37-7.34 (dd, J = 1.7 & 8.3Гц, 1H), 7.25-7.21 (t, 1H), 6.91-6.89 (bd, 1H) ppm.

Промежуточное соединение 9. 1-(3-Хлорфенил)-3-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 9A. 3-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)пропаналь.

К раствору трет-бутилдифенилсилилхлорида (2.20 г, 8.0 ммоль) в DCM/DMF (95:1) добавляли 1,3 пропандиол (2.010 г, 26.4 ммоль) с последующим добавлением TEA (1.053 г, 10.43 ммоль) и каталитического DMAP (0.049 г, 0.4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем быстро охлаждали H_2O (200 мл) и органические вещества экстрагировали EtOAc (3×). Сырой продукт в растворе DCM (5 мл) медленно добавляли к охлажденному раствору (-78°C) оксалилхлорида (5.75 мл, 11.59 ммоль) в DCM (20 мл). Реакционную смесь продолжали перемешивать при -78°C в течение 20 мин, затем обрабатывали TEA (5.34 мл, 38.3 ммоль) и затем медленно поднимали температуру до комнатной. Реакционную смесь затем разбавляли простым эфиром, промывали 10% водной лимонной кислотой с последующим добавлением концентрированного солевого раствора. Органические слои затем высушивали и концентрировали с получением целевого продукта.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.90 - 7.56 (m, 4H), 7.49 - 7.28 (m, 6H), 3.96 - 3.61 (m, 2H), 2.27 (br. s., 1H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.16 -0.96 (m, 9H) ppm.

Промежуточное соединение 9B. (E)-1-(3-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)пропилиден)-2-(3-хлорфенил)гидразин.

Раствор (3-хлорфенил)гидразина гидрохлорида и TEA (3 мл, 21.5 ммоль) и 3-(трет-бутилдифенилсилилокси)пропаналя (21.5 ммоль) в толуоле перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем быстро охлаждали H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×). Органические слои высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали до красноватого масла. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Целевой продукт отделяли в виде красного масла. МС (ИЭР) m/z: 431.1 $(M\text{-Boc})^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.84 - 7.59 (m, 4H), 7.50 - 7.29 (m, 6H), 7.18 - 6.90 (m, 1H), 6.77 (dt, J = 8.1, 2.0 Гц, 1H), 3.98 - 3.68 (m, 2H), 2.63 - 2.38 (m, 2H), 1.12 - 0.90 (m, 9H) ppm.

Промежуточное соединение 9B. Этил 5-амино-3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат.

К раствору промежуточного соединения 9A (1.34 г, 3.1 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NCS (0.455, 3.41 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через 4 ч реакционную смесь быстро охлаждали H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×). Органические слои высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали до красноватого масла. Отдельно этилцианоацетат (0.351 г, 3.10 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл) и к этому раствору добавляли NaOEt (21%) (1.16 мл, 3.10 ммоль), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 ч с последующим введением сырой смеси иминохлорида. Вышеуказанную смесь затем перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакцию быстро охлаждали H_2O и экстрагировали EtOAc (2×). Органические слои высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали с выходом оранжево-красного масла. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Выделяли два пика - один представлял собой целевой продукт и другой представлял собой соединение хлорированного пиразолина, и оба продукта переносили на следующую стадию в виде сырой смеси. МС (ИЭР) m/z: 548.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 9C. Этил 3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат.

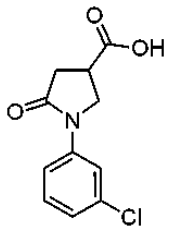
Изоамилнитрид (1 мл) добавляли к THF раствору промежуточного соединения 9B (сырой смеси) и перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и переносили на следующую стадию в виде сырой смеси. МС (ИЭР) m/z: 555.3 $(M+Na)^+$.

Промежуточное соединение 9. 1-(3-Хлорфенил)-3-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

К перемешанному THF раствору промежуточного соединения 9C (0.5 г, 0.938 ммоль) добавляли 1 M nBu4NF (2.81 мл, 2.81 ммоль) в THF и реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем быстро охлаждали H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали до масла. Сырой продукт затем очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (0.045 г, 16%) в виде масла. МС (ИЭР) m/z: 295.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 2H), 7.31 - 7.18 (m, 1H), 5.42 (br. s., 1H), 4.80 - 4.65 (m, 1H), 4.42 - 4.26 (m, 2H), 4.14 - 3.93 (m, 2H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 3.26 (t, J = 5.8 Гц, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 10. 1-(3-Хлорфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота

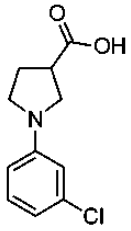


Промежуточное соединение 10. 1-(3-Хлорфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота (ссылка: J. Med. Chem., 30:400-405 (1987)).

Смесь 3-хлоранилина (2.55 г, 20 ммоль) и 2-метиленянтарной кислоты (2.60 г, 20.00 ммоль) нагревали при 120°C (открытое пламя). Через 20 мин реакцию охлаждали до комнатной температуры. Далее добавляли воду и реакционную смесь нагревали до 110°C (герметично закрытая трубка) с получением желтой суспензии. После охлаждения до комнатной температуры желтое масло медленно затвердевало, и к нему добавляли MeOH (20 мл) с получением желтого раствора. Через 1 ч смесь фильтровали и твердое вещество прополаскивали небольшим количеством MeOH и высушивали на воздухе с выходом не совсем белого твердого вещества в виде промежуточного соединения 10 (2.5 г, 52%). МС (ИЭР) m/z: 240.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7.80 (t, J = 2.1 Гц, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.36 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 7.18 (ddd, J = 8.0, 2.1, 1.0 Гц, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 8.3, 1.1 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 11. 1-(3-Хлорфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 11A. Метил 1-(3-хлорфенил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилат (ссылка: Tetrahedron, 62:4011-4017 (2006)).

К холодному раствору MeOH (8.35 мл) (0°C) добавляли тионилхлорид (0.335 мл, 4.59 ммоль) по каплям. Через 30 мин добавляли промежуточное соединение 10 (1 г, 4.17 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь затем концентрировали и остаток растворяли в EtOAc, промывали насыщенным $NaHCO_3$, H_2O и концентрированным солевым раствором. Органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с выходом целевого продукта (1.04 г, 98%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z: 254.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 11B. Метил 1-(3-хлорфенил)пирролидин-3-карбоксилат.

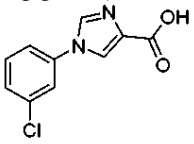
К раствору промежуточного соединения 11A (0.27 г, 1.064 ммоль) в THF (3 мл) добавляли комплекс BH_3-THF (1.596 мл, 1.596 ммоль) (1M в THF). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 17 ч реакционную смесь быстро охлаждали добавлением 1 мл MeOH, затем H_2O. Вышеуказанную смесь затем экстрагировали EtOAc и органические слои промывали H_2O, концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением бесцветного масла в качестве целевого продукта (0.175 г, 68.6%). МС (ИЭР) m/z: 240.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 11. 1-(3-Хлорфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота.

К раствору метил 1-(3-хлорфенил)пирролидин-3-карбоксилата (0.175 г, 0.730 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 1н. NaOH (1.460 мл, 1.460 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Через 2 ч затем реакционную смесь концентрировали для удаления MeOH. Остаток затем нейтрализовали 1н. HCl (2 мл) и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Белое твердое вещество получали в качестве целевого продукта (0.15 г, 91%). МС (ИЭР) m/z: 226.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10.34 (br. s., 1H), 7.16 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 6.72 - 6.68 (m, 1H), 6.57 (t, J = 2.2 Гц, 1H), 6.49 - 6.43 (m, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 2H), 3.48 - 3.25 (m, 3H), 2.43 - 2.29 (m, 2H) ppm.

Промежуточное соединение 12. 1-(3-Хлорфенил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота, HCl



Промежуточное соединение 12A. Этил 1-(3-хлорфенил)-1H-имидазол-4-карбоксилат, 1 TFA.

Смесь 1-хлор-3-иодбензола (0.170 г, 0.714 ммоль), этил 1H-имидазол-4-карбоксилата (0.1 г, 0.714

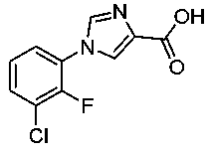
ммоль), иодида меди(I) (0.027 г, 0.143 ммоль) и K_2CO_3 (0.296 г, 2.141 ммоль) в DMCO (1.427 мл) вакуумировали и снова заполняли аргоном три раза, затем закрывали и нагревали при 110°C. Через 16 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли EtOAc, промывали H_2O с последующим добавлением концентрированного солевого раствора. Органический слой затем высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле для получения белого твердого вещества в качестве целевого продукта (0.118 г, 66%). МС (ИЭР) m/z: 251.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 12. 1-(3-Хлорфенил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 12A (0.118 г, 0.471 ммоль) в MeOH (4.71 мл) добавляли 1н. NaOH (0.941 мл, 0.941 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в MeOH/H_2O. К полученному выше раствору затем добавляли 1н. HCl (1.5 мл) для получения белой суспензии, которую фильтровали для отделения твердого вещества. Твердое вещество прополаскивали H_2O и затем высушивали в вакуумной печи (50°C) в течение 4 ч с выходом белого твердого вещества в виде промежуточного соединения 12 (0.09 г, 74%). МС (ИЭР) m/z: 223.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.44 - 8.23 (m, 2H), 7.77 (t, J = 1.9 Гц, 1H), 7.63 - 7.45 (m, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 13. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота, 1 TFA



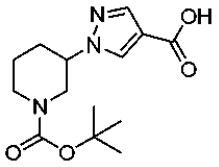
Промежуточное соединение 13A. Этил 1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-имидазол-4-карбоксилат, 1 TFA.

Смесь 1-хлор-2-фтор-3-иодбензола (0.549 г, 2.141 ммоль), этил 1H-имидазол-4-карбоксилата (0.3 г, 2.141 ммоль), иодида меди(I) (0.082 г, 0.428 ммоль), L-пролина (0.099 г, 0.856 ммоль) и K_2CO_3 (0.888 г, 6.42 ммоль) в DMCO (4.28 мл) вакуумировали и три раза снова заполняли аргоном, затем закрывали и нагревали при 110°C. Через 20 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали H_2O, концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт затем очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (0.01 г, 1.2%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z: 269.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 13. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 13 получали таким же образом в виде промежуточного соединения 12 путем замены промежуточного соединения 12A промежуточным соединением 13A. МС (ИЭР) m/z: 241.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 14. 1-(1-(трет-Бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



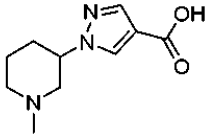
Промежуточное соединение 14A. трет-Бутил 3-(4-(этоксикарбонил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К прозрачному бесцветному раствору 1-Boc-3-гидроксипиперидина (0.250 г, 1.242 ммоль), 4-этоксикарбонилпиразола (0.174 г, 1.242 ммоль) и трифенилфосфина (0.391 г, 1.491 ммоль) в THF (4.97 мл) добавляли порциями на протяжении 5 мин ди-трет-бутилазодикарбоксилат (0.372 г, 1.615 ммоль). Полученный в результате бледно-желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом промежуточного соединения 14A (0.0646 г, 16%) в виде прозрачного бесцветного остатка. МС (ИЭР) m/z: 268.1 $(M-C_4H_8+H)^+$.

Промежуточное соединение 14. 1-(1-(трет-Бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

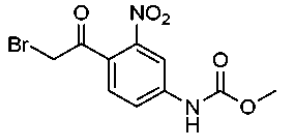
К прозрачному бесцветному раствору промежуточного соединения 14A (0.0646 г, 0.200 ммоль) в MeOH (0.666 мл) добавляли по каплям 1.0 М гидроксид натрия (0.599 мл, 0.599 ммоль). Полученную в результате слегка мутноватую реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 6 ч реакцию охлаждали до 0°C и нейтрализовали 1.0н. HCl. Смесь концентрировали с получением белого твердого вещества. Твердое вещество разделяли между EtOAc и 0.5н. HCl и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 14 (0.0616 г, 104%) в виде белой пены. МС (ИЭР) m/z: 240.1 $(M-C_4H_8+H)^+$.

Промежуточное соединение 15. 1-(3-Хлорфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 15 получали таким же образом, как и промежуточное соединение 14. МС (ИЭР) m/z: 210.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 16. Метил 4-(2-бромацетил)-3-нитрофенилкарбамат



Промежуточное соединение 16A. Метил 4-иод-3-нитрофенилкарбамат.

К охлажденной (0°C) желтой суспензии 4-иод-3-нитроанилина (8.46 г, 32.0 ммоль) в DCM (320 мл) и пиридина (2.85 мл, 35.2 ммоль) добавляли по каплям метилхлорформат (2.61 мл, 33.6 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 1.5 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ с последующим добавлением концентрированного солевого раствора. Органический слой затем высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в минимальном количестве DCM (~100 мл), затем добавляли гексан (600 мл) с получением желтой суспензии. Полученную выше суспензию затем фильтровали и твердое вещество прополаскивали гексаном и высушивали на воздухе с выходом целевого продукта в виде желтого твердого вещества (10.3 г, 100%). МС (ИЭР) m/z: 321.3 (M-H).

Промежуточное соединение 16B. Метил 4-ацетил-3-нитрофенилкарбамат.

Раствор промежуточного соединения 16A (1 г, 3.11 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (2.098 мл, 6.21 ммоль) и хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0.218 г, 0.311 ммоль) в толуоле (6.21 мл) нагревали при 110°C в герметично закрытой пробирке. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Остаток затем растворяли в THF (5 мл), добавляли 1н. раствор HCl (15.53 мл, 15.53 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта в виде коричневого твердого вещества (0.544 г, 74%). МС (ИЭР) m/z: 239.3 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 16. Метил 4-(2-бромацетил)-3-нитрофенилкарбамат.

К желтому раствору промежуточного соединения 16B (0.544 г, 2.284 ммоль) в EtOAc (18.27 мл) добавляли бромид меди(II) (1.020 г, 4.57 ммоль). Колбу оборудовали обратным холодильником и затем реакцию нагревали до 70°C. Через 3 ч реакцию останавливали и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь затем фильтровали через воронку из спеченного стекла, элюируя EtOAc. Зеленый фильтрат промывали H_2O (3×), концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с выходом целевого продукта в виде коричневой пены (0.724 г, 100%). МС (ИЭР) m/z: 317.4 $(M+H)^+$, 319.4 $(M+2+H)^+$. Сырой продукт переносили далее без дополнительной очистки.

Здесь выделена альтернативная методика для промежуточного соединения 16.

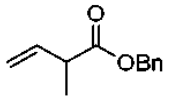
Альтернативное промежуточное соединение 16B. Метил 4-(1-этоксивинил)-3-нитрофенилкарбамат.

Раствор промежуточного соединения 16A (1 г, 3.11 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (1.574 мл, 4.66 ммоль) и хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0.109 г, 0.155 ммоль) в толуоле (6.21 мл) в круглодонной колбе, оборудованной конденсатором, нагревали при 110°C. Через 2 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через 0.45 мкм GMF фильтр и прополаскивали EtOAc. Фильтрат концентрировали досуха и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта в виде коричневого твердого вещества (0.56 г, 68%). МС (ИЭР) m/z: 267.3 $(M+H)^+$.

Альтернативное промежуточное соединение 16 (ссылка: J. Med. Chem., 45:2127-2130 (2002)).

К раствору альтернативного промежуточного соединения 16B (0.56 г, 2.103 ммоль) в THF (3.12 мл) и H_2O (1.091 мл) добавляли NBS (0.374 г, 2.103 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин реакционную смесь разделяли между EtOAc и концентрированным солевым раствором. Органический слой затем высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с выходом целевого продукта в виде желтого масла (0.667 г, 100%). МС (ИЭР) m/z: 317.2 $(M+H)^+$, 319.2 $(M+2+H)^+$.

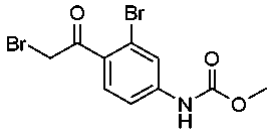
Промежуточное соединение 17. Бензил 2-метилбут-3-еноат



Промежуточное соединение 17. Бензил 2-метилбут-3-еноат.

К раствору 2-метилбут-3-еноевой кислоты (9.5 г, 95 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли фенилметанол (10.26 г, 95 ммоль), N,N'-метандиилидендициклогексанамин (19.58 г, 95 ммоль) и DMAP (1.159 г, 9.49 ммоль) (экзотермическая реакция) и реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении выходных дней. Реакционную смесь фильтровали через слой CELITE® для удаления твердых веществ и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 18. [3-Бром-4-(2-бромацетил)фенил]карбаминовой кислоты метиловый эфир



Промежуточное соединение 18A. 2-Бром-4-нитробензойная кислота.

К теплому (80°C) раствору пиридина (500 мл) и воды (1 л) добавляли 4-нитро-2-бромтолуол (100 г, 0.46 моль). Полученную в результате суспензию перемешивали до тех пор, пока раствор не стал прозрачным. К полученной выше реакционной смеси затем порциями добавляли $KMnO_4$ (600 г, 3.8 моль) на протяжении 1.5 ч и продолжали перемешивать в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли 10% водный NaOH (200 мл). Через 15 мин реакцию фильтровали и твердое вещество прополаскивали 10% водным NaOH (5×100 мл). Фильтрат экстрагировали MTBE (3×250 мл). Прозрачный водный слой охлаждали до 10°C и затем его подкисляли концентрированной HCl. Водный слой снова экстрагировали MTBE (4×500 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 72 г промежуточного соединения 18A.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7.96 (d, J = 8 Гц, 1H), 8.28 - 8.48 (m, 1H), 8.49 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 14.1 (br. s, 1H) ppm.

Промежуточное соединение 18B. 2-(2-Бром-4-нитробензоил)малоновой кислоты диэтиловый эфир.

К раствору промежуточного соединения 18A (50 г, 0.2 моль) в толуоле (500 мл) добавляли TEA (24.6 г, 0.24 моль). Реакцию охлаждали до 15°C и добавляли этилхлорформат (24 г, 0.22 моль). Через 45 мин смешанный раствор ангидрида охлаждали до 0°C. В отдельной колбе к суспензии стружек Mg (5.4 г) в сухом эфире (300 мл) добавляли EtOH (3.0 мл), CCl_4 (2.0 мл) и диэтилмалонат (34 мл, 0.22 моль). Смесь перемешивали при 40°C в течение часа, чтобы обеспечить полное растворения магния. После того как реакционный раствор стал прозрачным, его добавляли к охлажденному раствору смешанного ангидрида. Через 2 ч реакцию быстро охлаждали 2н. серной кислотой (200 мл) и затем экстрагировали EtOAc (4×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 80 г промежуточного соединения 18B. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 18C. 1-(2-Бром-4-нитрофенил)этанон.

Смесь промежуточного соединения 18B (80 г, 0.2 моль) в уксусной кислоте (400 мл) и серную кислоту (400 мл) перемешивали при 105°C. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали 20% водным раствором NaOH, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 43.0 г промежуточного соединения 18C.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2.66 (s, 3H), 7.57 (d, J = 8 Гц, 1H), 8.21 - 8.24 (dd, 1H), 8.48(d, J = 2.0Гц, 1H) ppm.

Промежуточное соединение 18D. 1-(4-Амино-2-бромфенил)этанон.

К раствору промежуточного соединения 18C (19 г, 0.077 моль) в EtOH (400 мл) добавляли порциями хлорид олова(II) (74 г, 0.39 моль). После добавления реакцию нагревали до температуры конденсации в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали и остаток растворяли в 10% водном NaOH (200 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором и концентрировали с получением масла. Петролейный эфир (25 мл) добавляли к маслу с получением суспензии, которую отстаивали, и твердое вещество суспендировали в 20% смеси этилацетат/петролейный эфир. Органический слой фильтровали и твердые вещества собирали с получением 14 г промежуточного соединения 18D.

Промежуточное соединение 18E. (4-Ацетил-3-бромфенил)карбаминовой кислоты метиловый эфир.

К охлажденной (10°C) смеси промежуточного соединения 18D (14 г, 0.065 моль) и основания Хунига (12.7 г, 0.098 моль) в сухом диоксане (140 мл) добавляли метилхлорформат (7.4 г, 0.078 моль) по каплям. Через 3 ч реакционную смесь быстро охлаждали водой (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очисткой путем растирания с изо-

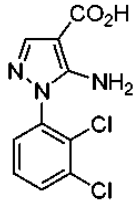
пропанолом получали 14 г промежуточного соединения 18E. МС (ИЭР) m/z: 271.7 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) 2.50 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 7.53 - 7.56 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 10.14 (s, 1H) ppm.

Промежуточное соединение 18. [3-Бром-4-(2-бромацетил)фенил]карбаминовой кислоты метиловый эфир.

К охлажденному (10°C) раствору промежуточного соединения 18E (90 г, 0.33 моль) в сухом диоксане (900 мл) добавляли раствор брома (52.9 г, 0.33 моль) в диоксане (430 мл) по каплям на протяжении 1 ч. Через 2 ч добавляли ледяную воду (500 мл) и реакцию экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 110 г сырого продукта. Суспензию сырого продукта в EtOH (1L) нагревали до 50°C. После образования прозрачного раствора добавляли по каплям воду (1.0 л) и смесь постепенно охлаждали до 35°C. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOH (200 мл), высушивали на воздухе и затем высушивали при 50°C под вакуумом в течение 30 мин с выходом 70 г промежуточного соединения 18.

Промежуточное соединение 19. 5-Амино-1-(2,3-дихлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



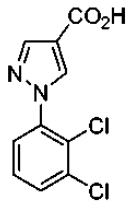
Промежуточное соединение 19A. Этил 5-амино-1-(2,3-дихлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат.

Смесь (2,3-дихлорфенил)гидразина, HCl (1 г, 4.68 ммоль), (E)-этил 2-циано-3-этоксиакрилата (0.792 г, 4.68 ммоль) и K_2CO_3 (0.647 г, 4.68 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли в ампулу микроволновой печи и нагревали при 85°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в ледяную воду. Образовавшуюся суспензию затем фильтровали и твердое вещество прополаскивали водой и высушивали в вакуумной печи (50°C) в течение 4 ч с получением коричневого твердого вещества. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом коричневого твердого вещества в виде этил 5-амино-1-(2,3-дихлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (0.93 г, выход 66%). МС (ИЭР) m/z: 300.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 19. 5-Амино-1-(2,3-дихлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

Прозрачный желтый раствор промежуточного соединения 19A (0.026 г, 0.087 ммоль) в MeOH (2 мл) и 1.0н. NaOH (0.260 мл, 0.260 ммоль) перемешивали при комнатной температуре с последующим нагреванием до 70°C в течение 24 ч. К смеси добавляли дополнительный 1н. NaOH (0.260 мл, 0.260 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 1н. HCl (0.75 мл) и реакционную смесь концентрировали с получением желтого твердого вещества в виде 5-амино-1-(2,3-дихлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (0.065 г, 99%). МС (ИЭР) m/z: 271.9 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 20. 1-(2,3-Дихлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 20A. Этил 1-(2,3-дихлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат.

К раствору промежуточного соединения 19A (0.23 г, 0.766 ммоль) в THF (8 мл) добавляли изоамил нитрит (0.206 мл, 1.533 ммоль) и реакцию нагревали в ампуле в микроволновой печи при 80°C. Через 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением желтого смолистого масла в виде этил 1-(2,3-дихлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (0.187 г, 86%). МС (ИЭР) m/z: 285.0 $(M+H)^+$.

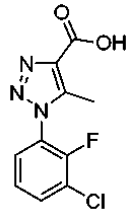
Промежуточное соединение 20. 1-(2,3-Дихлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

К прозрачному желтому раствору промежуточного соединения 20A (0.187 г, 0.656 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли 1.0н. NaOH (1.968 мл, 1.968 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 18 ч реакционную смесь концентрировали для удаления MeOH. К полученному выше сырому продукту затем добавляли воду с получением желтого раствора. К этому раствору затем добавляли 1н. HCl (2.5 мл) с получением белой суспензии, которую фильтровали, и твердое вещество прополаскивали водой и затем высушивали в вакуумной печи (50°C) в течение 4 ч. 1-(2,3-Дихлорфенил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту получали в виде желтого твердого вещества (0.16 г, 95%). МС (ИЭР) m/z:

257.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 8.3, 1.7 Гц, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H) ppm.

Промежуточное соединение 21. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота

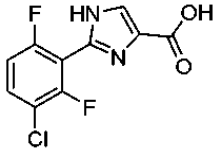


Промежуточное соединение 21. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота.

К раствору 3-хлор-2-фторанилина (1.7 г, 11.68 ммоль) в TFA (10 мл) добавляли воду (2 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. К полученному выше раствору затем добавляли нитрит натрия (0.806 г, 11.68 ммоль) на протяжении 0.5 ч. К вышеуказанной смеси затем медленно добавляли раствор азида натрия (1.928 г, 29.7 ммоль) в воде. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 ч реакционную смесь быстро охлаждали путем добавления воды (100 мл) и нерастворившиеся твердые вещества из реакционной смеси отфильтровывали и высушивали с отсосом в присутствии азота. К азиду затем добавляли метил ацетоацетат (1.492 г, 12.85 ммоль) в MeOH (12 мл) и метанол, производное натрия (2.78 г, 12.85 ммоль) и смесь нагревали при 65°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем до 0°C с последующим добавлением THF (50 мл). К вышеуказанной смеси затем добавляли NaOH (58.4 мл, 58.4 ммоль) и реакцию нагревали до 50°C. Через 2 ч органические вещества концентрировали и оставшийся водный слой подкисляли 1.0 M раствором HCl. Полученную в результате суспензию фильтровали, твердые вещества промывали водой с последующим добавлением небольшого количества холодного MeOH и высушивали в печи в течение ночи (50°C) с получением 1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (1.86 г, 62%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 256.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7.99 - 7.89 (m, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.53 (td, J = 8.2, 1.3 Гц, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 22. 2-(3-Хлор-2,6-дифторфенил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 22A. 2-(3-Хлор-2,6-дифторфенил)-4-(трифторметил)-1H-имидазол (ссылка: WO 2008/050244).

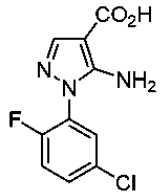
К раствору ацетата калия (0.872 г, 8.88 ммоль) в H_2O (3 мл) добавляли 3,3-дибром-1,1,1-трифторпропан-2-он (1.098 г, 4.07 ммоль). Полученную выше реакционную смесь затем нагревали при 100°C в течение 0.5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и к смеси добавляли раствор 3-хлор-2,6-дифторбензальдегида (0.653 г, 3.7 ммоль) в MeOH (4 мл) и THF (4 мл), с последующим добавлением концентрированного NH_4OH (8 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с выходом 2-(3-хлор-2,6-дифторфенил)-4-(трифторметил)-1H-имидазола (0.95 г, 91%). МС (ИЭР) m/z: 283.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 22. 2-(3-Хлор-2,6-дифторфенил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота.

Раствор промежуточного соединения 22A (0.95 г, 3.36 ммоль) в 5н. водном растворе NaOH (10 мл) нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, осторожно нейтрализовали до pH 6-7 и экстрагировали 1-бутанолом (3×30 мл) с получением 2-(3-хлор-2,6-дифторфенил)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (0.57 г, 66%). МС (ИЭР) m/z: 259.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.66 - 7.55 (m, H), 7.60 (s, 1H), 7.16 (td, J = 9.2, 1.8 Гц, 1H) ppm.

Промежуточное соединение 23. 5-Амино-1-(5-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



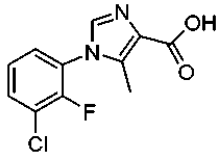
Промежуточное соединение 23A. Этил 5-амино-1-(5-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат.

Коричневую суспензию (5-хлор-2-фторфенил)гидразина гидрохлорида (0.500 г, 2.54 ммоль), (E)-этил 2-циано-3-этоксиакрилата (0.472 г, 2.79 ммоль) в EtOH (2.54 мл) и TEA (0.707 мл, 5.08 ммоль) нагревали до 85°C. Через 5 ч реакцию останавливали, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением коричневого твердого вещества. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали промежуточное соединение 23A (0.244 г, 34%) в виде густого, вязкого оранжевого масла. МС (ИЭР) m/z: 284.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 23. 5-Амино-1-(5-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

Мутную, желтую суспензию промежуточного соединения 23A (0.125 г, 0.441 ммоль) в MeOH (2.203 мл) и 1.0н. NaOH (1.763 мл, 1.763 ммоль) нагревали до 50°C. Через 8 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и прозрачный, желто-оранжевый раствор концентрировали с получением желтого твердого вещества. Желтое твердое вещество растворяли в воде и добавляли 1.0н. HCl с получением белой суспензии (pH 3-4). Смесь затем экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 23 (0.096 г, 85%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 256.0 $(M+H)^+$ и 258.0 $(M+2+H)^+$.

Промежуточное соединение 24. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота, HCl



Промежуточное соединение 24A. Этил 1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат с использованием модифицированной методики Шридхара (ссылка: Sreedhar, B., Synthesis, 795 (2008)).

К суспензии этил 4-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата (0.530 г, 3.44 ммоль) и (3-хлор-2-фторфенил)бороновой кислоты (0.500 г, 2.87 ммоль) в MeOH (5.74 мл) добавляли оксид меди (0.041 г, 0.287 ммоль). Полученную в результате пурпурную суспензию энергично перемешивали на воздухе (использовали трубку для сушки). Через 20 ч реакционную смесь фильтровали для удаления твердых веществ, и прозрачный фильтрат голубого цвета концентрировали с получением твердого вещества голубого цвета. Голубое твердое вещество суспендировали в DCM и фильтровали для удаления твердых веществ и голубой фильтрат концентрировали с получением твердого вещество бледно-голубого цвета с весом 0.187 г. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали этил 1-(3-хлор-2-фторфенил)-4-метил-1H-имидазол-5-карбоксилат (0.0187 г, 2%) в виде прозрачного бесцветного остатка и этил 1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат (промежуточное соединение 24A) (0.0079 г, 1%) в виде прозрачного бесцветного остатка. МС (ИЭР) m/z: 283.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 24A также может быть синтезировано в три стадии в соответствии со следующей последовательностью.

Промежуточное соединение 24A1. Этил 3-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-2-нитробут-2-еноат. Использование модифицированной методики, описанной Гомесом-Санчесом (ссылка: Gomez-Sanchez, A. et al., Anales De Quimica, 81(2): 139 (1985)).

Прозрачный бледно-желтый раствор этил нитроацетата (4.17 мл, 37.6 ммоль) и триэтилортоацетата (6.93 мл, 37.6 ммоль) в толуоле (9.39 мл) нагревали до 110°C. Насадку Дина-Старка использовали для азеотропной отгонки этанола. Приблизительно каждые 30 мин удаляли растворитель из насадки Дина-Старка и в реакционную колбу добавляли дополнительное количество толуола (6 мл). На протяжении реакции ее цвет становился прозрачным, тускло-желтым. Через 7.5 ч реакцию останавливали и ее охлаждали до комнатной температуры. Избыток растворителя и исходных материалов удаляли путем дистилляции (5 мм Hg при 100°C), получая этил 3-этокси-2-нитробут-2-еноат (5.46 г) в виде оранжевой жидкости. Оранжевый раствор 3-хлор-2-фторанилина (5.86 г, 40.2 ммоль) и этил 3-этокси-2-нитробут-2-еноата (5.45 г, 26.8 ммоль) в этаноле (13.41 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 7 ч реакцию останавливали и концентрировали с получением оранжевого масла. Оранжевое масло разбавляли EtOAc и промывали 1.0н. HCl (2×), насыщенным $NaHCO_3$, концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением оранжевого масла. Очисткой с

помощью нормально-фазовой хроматографии получали промежуточное соединение 24A1 (2.90 г, 36%) в виде вязкого оранжево-желтого масла.

^{1}H ЯМР показала 1:1 смесь E:Z. МС (ИЭР) m/z: 325.0 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 11.54 (br. s., 1H), 10.77 (br. s., 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 4H), 4.39 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 4.34 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 2.15 (d, J = 1.4 Гц, 3H), 2.12 (d, J = 1.4 Гц, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 24A (альтернативное). Этил 1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат. С использованием модифицированной методики, описанной Гомесом-Санчесом (ссылка: Gomez-Sanchez, A. et al., J. Heterocyclic Chem., 24:1757 (1987)).

Прозрачный желтый раствор промежуточного соединения 24A1 (2.90 г, 9.58 ммоль) в триэтилортоформате (96 мл) дегазировали аргоном в течение 20 мин. Далее добавляли платину-на-угле (0.935 г, 0.479 ммоль). Колбу оборудовали обратным холодильником и реакцию продували водородом (балонным) в течение нескольких минут. Реакцию перемешивали в атмосфере водорода и нагревали до 75°C. После в общей сложности 4 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры. Реакцию помещали под вакуум в течение нескольких минут и затем заполняли аргоном. Процедуру повторяли в общей сложности 5 раз. Далее добавляли CELITE® и реакцию фильтровали, промывая этанолом. Фильтрат концентрировали с получением прозрачного желто-коричневого масла с массой 3.17 г. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали промежуточное соединение 24A (альтернативное) (1.64 г, 61%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 283.0 $(M+H)^+$.

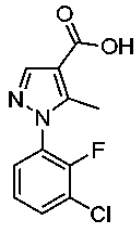
^{1}H ЯМР (500 МГц, метанол-d_4) δ 7.82 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.8 Гц, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 4.36 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 2.39 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 1.39 (t, J = 7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 24. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота, 1 HCl.

К прозрачному бесцветному раствору промежуточного соединения 24A (альтернативное) (1.64 г, 5.80 ммоль) в метаноле (29.0 мл) добавляли 1.0 M NaOH (17.40 мл, 17.40 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре. Через 20 ч реакцию концентрировали под высоким вакуумом с минимальным нагревом с получением белого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в воде и добавляли 1.0н. HCl до тех пор, пока pH смеси не стал равен 1-2. Твердое вещество собирали фильтрованием и прополаскивали водой, высушивали на воздухе и высушивали под высоким вакуумом с получением промежуточного соединения 24 (1.44 г, 81%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 7.91 (d, J = 0.5 Гц, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.7 Гц, 1H), 7.63 (td, J = 7.5, 1.5 Гц, 1H), 7.46 (td, J = 8.1, 1.4 Гц, 1H), 2.32 (s, 3H). МС(ИЭР) m/z: 255.0 $(M+H)^+$ и 257.0 $(M+2+H)^+$.

Промежуточное соединение 25. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



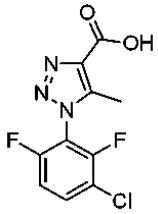
Промежуточное соединение 25A. Этил 1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат (ссылка: Herald, P. et al., Tetrahedron, 56:6497-6499 (2000)).

Раствор этил 2-((диметиламино)метилен)-3-оксобутаноата (0.517 г, 2.79 ммоль), (3-хлор-2-фторфенил)гидразина гидрохлорида (0.500 г, 2.54 ммоль) в EtOH (2.54 мл) и TEA (0.707 мл, 5.08 ммоль) перемешивали при комнатной температуре. Через 10 мин реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Целевой продукт, этил 1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат (200 мг, 28%), получали в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 283.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 25. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 25A (50 мг, 0.177 ммоль) в MeOH (0.884 мл) добавляли 1н. NaOH (водный) (1.061 мл, 1.061 ммоль) и реакцию перемешивали при 50°C в герметично закрытом флаконе в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток затем разделяли между 1н. HCl (водной) и EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали концентрированным солевым раствором и концентрировали с получением промежуточного соединения 25 в виде не совсем белого твердого вещества (48 мг, 107%). МС (ИЭР) m/z: 255.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 26. 1-(3-Хлор-2,6-дифторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 26A. 2-Азидо-4-хлор-1,3-дифторбензол.

К раствору 3-хлор-2,6-дифторанилина (1.7 г, 10.39 ммоль) в TFA (10 мл) и воде (2 мл) при 0°C добавляли нитрит натрия (0.717 г, 10.39 ммоль) на протяжении 0.5 ч. После завершения добавления добавляли по каплям азид натрия (1.716 г, 26.4 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакцию разбавляли водой (75 мл) и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали и концентрировали с получением целевого продукта (1.16 г, 56%) в виде коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение 26B. Метил 1-(3-хлор-2,6-дифторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат.

Смесь промежуточного соединения 26A (1.16 г, 6.12 ммоль), метил 3-оксобутаноата (0.729 мл, 6.73 ммоль), NaOMe (1.539 мл, 6.73 ммоль) и MeOH (12 мл) в ампуле микроволновой печи перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакцию концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выделением целевого продукта (46 мг, 2%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 287.8 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 26. 1-(3-Хлор-2,6-дифторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 26B (46 мг, 0.160 ммоль) добавляли LiOH (0.320 мл, 0.320 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и подкисляли 1н. HCl. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали и концентрировали с выходом целевого продукта (40 мг, 82%). МС (ИЭР) m/z: 274.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 27. 5-Амино-1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота

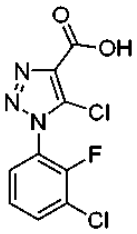
Промежуточное соединение 27A. Этил 5-амино-1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (PCT международная заявка № 2006/047516 (2006)).

К раствору NaOEt (4.99 г, 15.39 ммоль) в EtOH (10 мл) при 0°C добавляли этил 2-цианоацетат (1.501 мл, 14.11 ммоль). Реакцию перемешивали при 0°C в течение 10 мин и добавляли 1-азидо-3-хлор-2-фторбензол (2.2 г, 12.82 ммоль). Реакцию оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 ч. Смесь обрабатывали водой (3 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные экстракты концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (2.1 г, 58%). МС (ИЭР) m/z: 285.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 27. 5-Амино-1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 27A (100 мг, 0.351 ммоль) в THF (15 мл) и MeOH (15.0 мл) добавляли NaOH (70 мг, 1.756 ммоль). Реакцию перемешивали при 50°C в течение 2 ч и затем концентрировали. Смесь подкисляли 1н. HCl до значения pH ~5. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и высушивали с выходом целевого продукта (69 мг, 77%). МС (ИЭР) m/z: 257.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 28. 5-Хлор-1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



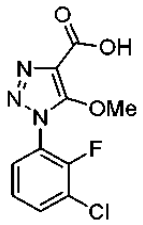
Промежуточное соединение 28A. Этил 5-хлор-1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (Can. J. Chem., 37:118-119 (1959)).

Через раствор промежуточного соединения 27A (1.1 г, 3.86 ммоль) в EtOH (30 мл) при 0°C пропускали газообразную HCl до тех пор, пока не растворялось все твердое вещество. К раствору добавляли изоамилнитрит (0.520 мл, 3.86 ммоль) одной порцией и полученный в результате раствор выдерживали при 0-5°C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водным $NaHCO_3$ и концентрированным солевым раствором. Органический слой концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта. МС (ИЭР) m/z: 304.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 28. 1-(3-Хлор-2,6-дифторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 28A (50 мг, 0.164 ммоль) в THF (6 мл) и MeOH (3.00 мл) добавляли LiOH (39.4 мг, 1.644 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом промежуточного соединения 28 (23 мг, 51%). МС (ИЭР) m/z: 276.0 $(M+H)^+$.

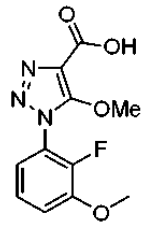
Промежуточное соединение 29. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метокси-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 29. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метокси-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 28A (50 мг, 0.164 ммоль) в THF (6 мл) и MeOH (3.00 мл) добавляли LiOH (39.4 мг, 1.644 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом промежуточного соединения 29 (12 мг, 27%). МС (ИЭР) m/z: 272.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 30. 1-(2-Фтор-3-метоксифенил)-5-метокси-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота

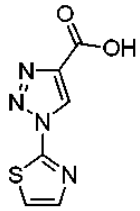


Промежуточное соединение 30. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метокси-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота.

К раствору 2-фтор-3-метоксианилина (1 г, 7.09 ммоль) в TFA (10 мл) и воды (5 мл) при 0°C добавляли водный раствор $NaNO_2$ (0.733 г, 10.63 ммоль) по каплям. Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 0.5 ч и добавляли порциями NaN_3 (0.921 г, 14.17 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакцию быстро охлаждали водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органический слой промывали раствором фосфата натрия (10%) и концентрированным солевым раствором (50 мл), высушивали и концентрировали. Полученное в результате коричневое масло повторно растворяли в DMCO (20 мл) и добавляли t-бутилпропиолат (1 мл) с последующим добавлением K_2CO_3 (1 г), $Cu(OAc)_2$ (0.2 г) и аскорбата натрия (100 мг). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию быстро охлаждали водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта в виде коричневого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 13.19 (br. s., 1H), 7.36 - 7.20 (m, 2H), 7.17 - 6.95 (m, 1H), 6.76 (td, J = 8.1, 1.3 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.74 -1.49 (m, 10H). МС (ИЭР) m/z: 238.0 $(M+H)^+$.

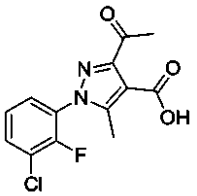
Промежуточное соединение 31. 1-(Тиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 31. 1-(Тиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота.

К суспензии метил 1-(тиазол-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (7.4 мг, 0.035 ммоль) (полученного как в J. Heterocyclic Chem., 42:1167 (2005)) в MeOH (352 мкл) добавляли 1н. NaOH (141 мкл, 0.141 ммоль). Реакция становилась прозрачной за 5 мин. Реакцию концентрировали. Полученный в результате остаток разделяли между 1н. HCl и EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Органические слои объединяли, промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с выходом целевого продукта (5 мг, 72%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 169.9 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 32. 3-Ацетил-1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 32A. (E)-N'-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-оксопропангидразоноил хлорид.

К раствору 3-хлор-2-фторанилина (1.511 мл, 13.74 ммоль) в HCl (116 мл, 116 ммоль) при 0°C добавляли раствор нитрита натрия (1.896 г, 27.5 ммоль) в воде (12 мл) по каплям, поддерживая температуру при 0°C. После завершения добавления реакцию перемешивали при этой же температуре в течение дополнительных 30 мин. pH реакционной смеси доводили до 4.5, применяя твердый ацетат натрия. Полученную в результате смесь затем обрабатывали по каплям 3-хлорпентан-2,4-дионом (2.129 мл, 17.86 ммоль) в метаноле (12 мл). После завершения добавления реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и затем экстрагировали простым эфиром. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выделением целевого продукта. МС (ИЭР) m/z: 249.0 $(M+2H)^+$.

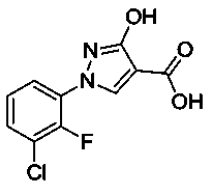
Промежуточное соединение 32B. Этил 3-ацетил-1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат.

К раствору (E)-этил 3-(пирролидин-1-ил)бут-2-еноата (36.8 мг, 0.201 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (0.168 мл, 1.204 ммоль) с последующим добавлением 32A (50 мг, 0.201 ммоль) и реакцию перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт затем очищали, используя нормально-фазовую систему ISCO. МС (ИЭР) m/z: 325.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 32. 3-Ацетил-1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

К раствору 32B (67 мг, 0.206 ммоль) в THF (2 мл) добавляли LiOH (0.227 мл, 0.227 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 1н. HCl и экстрагировали EtOAc. Сырой продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z: 297.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 33. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-3-гидрокси-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 33A. N'-(3-Хлор-2-фторфенил)ацетогидразид.

К раствору (3-хлор-2-фторфенил)гидразина, HCl (450 мг, 2.284 ммоль) в простом эфире (10 мл) и THF (1 мл) при 0°C добавляли гидроксид натрия (0.228 мл, 2.284 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли EtOAc и промывали концентрированным солевым раствором. Сырой продукт затем высушивали под вакуумом и переносили на

следующую стадию. К раствору полученного выше масла в простом эфире (10 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор ангидрида уксусной кислоты (0.215 мл, 2.284 ммоль) в простом эфире (5 мл) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли этилацетатом и промывали концентрированным солевым раствором. Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали с выходом сырого продукта. Сырой продукт затем переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z: 203.1 $(M+H)^+$.

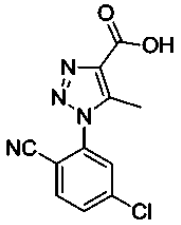
Промежуточное соединение 33B. Этил 1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-гидрокси-1H-пиразол-4-карбоксилат.

К промежуточному соединению 33A (261 мг, 1.288 ммоль) добавляли треххлористый фосфорил (973 мкл, 10.43 ммоль) с последующим добавлением диэтил 2-(этоксиметилен)малоната (351 мкл, 1.739 ммоль) и полученный в результате раствор нагревали при 70°C в течение ночи. К реакционной смеси медленно добавляли воду (Внимание: выделение большого количества тепла) и оставляли перемешиваться до тех пор, пока реакционная смесь не охладилась до комнатной температуры. Сырой продукт затем разбавляли этилацетатом и промывали концентрированным солевым раствором. Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали с выходом сырого продукта, который затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле. МС (ИЭР) m/z: 285.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 33. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-3-гидрокси-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 33B (52 мг, 0.183 ммоль) в THF (2 мл) добавляли LiOH (0.183 мл, 0.183 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли, используя 1н. HCl, и затем экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали с выходом сырого продукта. Сырой продукт переносили далее без какой-либо дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z: 257.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 34. 1-(5-Хлор-2-цианофенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота



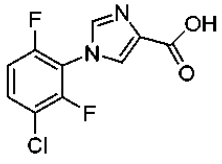
Промежуточное соединение 34A. 2-Азидо-4-хлорбензонитрил.

К раствору 2-амино-4-хлорбензонитрила (2.0 г, 13.11 ммоль) в TFA (12 мл) добавляли воду (2.4 мл). После охлаждения до 0°C добавляли нитрит натрия (0.904 г, 13.11 ммоль) на протяжении 0.5 ч. После этого добавления постепенно добавляли по каплям азид натрия (2.164 г, 33.3 ммоль) в воде (5 мл). Реакцию перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 ч останавливали реакцию водой (100 мл) и нерастворимое твердое вещество отфильтровывали и высушивали с отсосом и азотом. ЖХ-МС анализ аликвоты показал отсутствие исходного материала и образование нового пика, который не был ионизирован.

Промежуточное соединение 34. 1-(5-Хлор-2-цианофенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновая кислота.

К смеси промежуточного соединения 34A (400 мг, 2.035 ммоль) и метилацетоацетата (0.241 мл, 2.238 ммоль) в MeOH (12 мл) добавляли NaOMe (121 мг, 2.238 ммоль). Смесь нагревали при 65°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи. Реакционную смесь быстро охлаждали концентрированным солевым раствором и экстрагировали с получением продукта сложного эфира. Водный слой подкисляли и затем экстрагировали этилацетатом с выходом гидролизованного целевого продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z: 262.9 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 35. 1-(3-Хлор-2,6-дифторфенил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 35A. Этил 3-((3-хлор-2,6-дифторфенил)амино)-2-нитроакрилат.

Герметично закрытый сосуд высокого давления, содержащий прозрачный бесцветный раствор этилнитроацетата (0.170 мл, 1.529 ммоль), триэтилортоформата (0.255 мл, 1.529 ммоль), 3-хлор-2,6-дифторанилина (0.250 г, 1.529 ммоль), уксусной кислоты (0.026 мл, 0.459 ммоль) и EtOH (1.529 мл) нагревали до 70°C. Через 92 ч прозрачный темно-желтый раствор концентрировали с получением оранжевого масла. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали промежуточное соединение 35A (0.0721 г, 15%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 307.0 $(M+H)^+$.

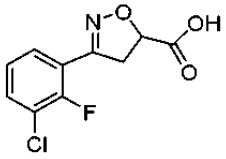
Промежуточное соединение 35B. Этил 1-(3-хлор-2,6-дифторфенил)-1H-имидазол-4-карбоксилат.

Промежуточное соединение 35B (0.029 г, 43%) получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 24A (альтернативное), путем замены промежуточного соединения 24A1 на промежуточное соединение 35A. МС (ИЭР) m/z: 287.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 35. 1-(3-Хлор-2,6-дифторфенил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота.

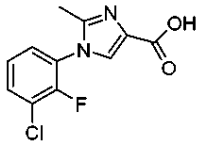
Промежуточное соединение 35 (0.0246 г, 94%) получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 24, путем замены промежуточного соединения 24A (альтернативное) на промежуточное соединение 35B. МС (ИЭР) m/z: 259.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 36. 3-(3-Хлор-2-фторфенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновая кислота



^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7.72 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.24 (td, J= 8.0, 1.1 Гц, 1H), 5.22 (dd, J = 11.8, 6.9 Гц, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 1H).

Промежуточное соединение 37. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота, HCl



Промежуточное соединение 37A. Этил 3-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-2-нитроакрилат.

Промежуточное соединение 37A (0.563 г, 52%) получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 35A, путем замены 3-хлор-2,6-дифторанилина на 3-хлор-2-фторанилин. МС (ИЭР) m/z: 289.0 $(M+H)^+$.

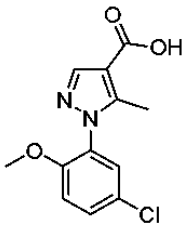
Промежуточное соединение 37B. Этил 1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-карбоксилат, TFA.

Промежуточное соединение 37B получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 24A (альтернативное), путем замены промежуточного соединения 24A1 на промежуточное соединение 37A, путем замены триэтилортоформата на триэтилортоацетат и проводя реакцию в течение 45 мин. Очисткой с помощью обращенно-фазовой хроматографии получали промежуточное соединение 37B (0.027 г, 17%). МС (ИЭР) m/z: 283.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 37. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-карбоновая кислота, HCl.

Промежуточное соединение 37 (0.0175 г, 88%) получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 24, путем замены промежуточного соединения 24A (альтернативное) на промежуточное соединение 37B. МС (ИЭР) m/z: 254.9 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 38. 1-(5-Хлор-2-метоксифенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



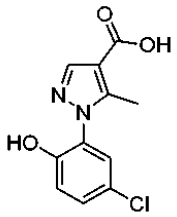
Промежуточное соединение 38A. Этил 1-(5-хлор-2-метоксифенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат.

Промежуточное соединение 38A (0.472 г, 67%) получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 25, путем замены (3-хлор-2-фторфенил)гидразина гидрохлорида на (5-хлор-2-метоксифенил)гидразин гидрохлорид. МС (ИЭР) m/z: 295.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 38. 1-(5-Хлор-2-метоксифенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

Промежуточное соединение 38 (0.075 г, 73%) получали в соответствии с методикой, описанной для промежуточного соединения 24, путем замены промежуточного соединения 24A (альтернативное) на промежуточное соединение 38A. МС (ИЭР) m/z: 267.0 $(M+H)^+$ и 269.0 $(M+2+H)^+$.

Промежуточное соединение 39. 1-(5-Хлор-2-гидроксифенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота

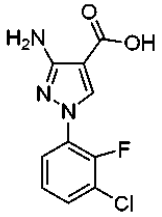


Промежуточное соединение 39. 1-(5-Хлор-2-гидроксифенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

К охлажденному (0°C), прозрачному желтому раствору промежуточного соединения 38A (0.100 г, 0.339 ммоль) в DCM (3.39 мл) добавляли по каплям трехбромистый бор (0.321 мл, 3.39 ммоль). Полученный в результате прозрачный светло-зеленый раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 45 мин реакцию добавляли по каплям к энергично перемешиваемой смеси холодного EtOAc и $NaHCO_3$. После добавления смесь энергично перемешивали в течение 10 мин. Затем слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением фенола (0.105 г) в виде оранжевого остатка. МС (ИЭР) m/z: 281.0 $(M+H)^+$ и 283.0 $(M+2H)^+$.

К прозрачному желто-оранжевому раствору фенола в метаноле (2 мл) добавляли 1.0 M NaOH (2.036 мл, 2.036 ммоль). Полученный в результате прозрачный бордовый раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию нагревали до 50°C в течение 2.5 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разделяли между водой и EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Водный слой подкисляли 1.0 M HCl и затем его экстрагировали EtOAc (2×). Органические слои с последующим подкислением объединяли и промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 39 (0.0657 г, 77%) в виде оранжево-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 253.0 $(M+H)^+$ и 254.9 $(M+2H)^+$.

Промежуточное соединение 40. 3-Амино-1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 40A. (E)-1-Бензилиден-2-(3-хлор-2-фторфенил)гидразин. С использованием модифицированной методики, описанной Deprez-Poulain. (Deprez-Poulain, R. et al., European Journal of Medicinal Chemistry, 46:3867 (2011)).

К прозрачному оранжево-коричневому раствору (3-хлор-2-фторфенил)гидразина, HCl, (3 г, 15.23 ммоль) в метаноле (60.9 мл) добавляли бензальдегид (1.543 мл, 15.23 ммоль) с последующим медленным добавлением 1.0 M NaOH (15.23 мл, 15.23 ммоль). Полученный в результате темно-коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре. В течение некоторого времени образовывался осадок. Через 2.5 ч реакцию останавливали и твердое вещество собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали водой, высушивали на воздухе и высушивали под вакуумом в течение ночи с получением промежуточного соединения 40A (1.01 г, 27%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 249.0 $(M+H)^+$.

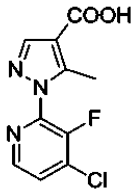
Промежуточное соединение 40B. Этил 3-амино-1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоксилат.

Темно-коричневую смесь промежуточного соединения 40A (1.10 г, 4.42 ммоль) и этилового эфира 2-циано-3-этокси-2-пропеноевой кислоты (0.786 г, 4.64 ммоль) в ксилене (5.90 мл) нагревали до 160°C. Через 72 ч реакцию останавливали и охлаждали до комнатной температуры. Реакцию концентрировали с получением коричневого остатка. Далее добавляли 30 мл раствора 37% HCl/EtOH (1:2) с получением суспензии. Суспензию нагревали до 100°C. При повышении температуры образовался коричневый раствор. Через 20 мин реакцию охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворитель с получением коричневого остатка. Остаток разделяли между насыщенным $NaHCO_3$ и EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричневой жидкости массой 1.3 г. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали не совсем белое твердое вещество массой 0.269 г. Очисткой с помощью обращенно-фазовой хроматографии получали промежуточное соединение 40B (0.080 г, 6%) в виде рыхлого белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 284.0 $(M+H)^+$ и 286.0 $(M+2+H)^+$.

Промежуточное соединение 40. 3-Амино-1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

К белой суспензии промежуточного соединения 40B (0.075 г, 0.264 ммоль) в метаноле (2.64 мл) добавляли 1.0 M NaOH (1.058 мл, 1.058 ммоль). Суспензию нагревали до 50°C. Через 3 ч полученный в результате прозрачный бесцветный раствор охлаждали до комнатной температуры. Затем реакцию концентрировали с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в воде и подкисляли 1.0н. HCl до значения pH 3-4 с получением белой суспензии. Суспензию экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 40 (0.0708 г, 105%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 256.0 $(M+H)^+$ и 258.0 $(M+2+H)^+$.

Промежуточное соединение 41. 1-(4-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 101A. 2-Бром-4-хлор-3-фторпиридин.

К раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (1.54 мл, 9.12 ммоль) в THF (40 мл) добавляли 1.6 M n-BuLi в гексанах (5.23 мл, 8.36 ммоль) по каплям при -78°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 0.5 ч при 0°C. Затем его охлаждали до -78°C и добавляли по каплям 4-хлор-3-фторпиридин (0.769 мл, 7.60 ммоль) в 5 мл THF на протяжении 30 мин. Полученный в результате раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. К раствору добавляли по каплям NBS (1.624 г, 9.12 ммоль) в THF (25 мл) и полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при -78°C, затем при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и водой. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (0.541 г, 34%) в виде оранжевого масла (летучее).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.35 (t, J =5.1 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 41B. 4-Хлор-3-фтор-2-гидразинилпиридин, 2HCl.

В сосуд для микроволновой печи добавляли толуол (3 мл) и продували N_2 в течение 5 мин. К раствору последовательно добавляли трет-бутилкарбазат (128 мг, 0.950 ммоль), промежуточное соединение 101A (200 мг, 0.950 ммоль), Cs_2CO_3 (310 мг, 0.950 ммоль), DPPF (20 мг, 0.036 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (25 мг, 0.027 ммоль). Герметично закрытую пробирку нагревали при 100°C в течение 12 ч. Реакцию разбавляли концентрированным солевым раствором и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенный органический слой концентрировали под вакуумом с выходом маслянистого остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 2-(4-хлор-3-фторпиридин-2-ил)гидразинкарбоксилата (41 мг, 16%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 262.1 $(M+H)^+$. К твердому веществу добавляли EtOH (1 мл) и 4н. HCl в диоксане (4 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали досуха до целевого продукта. МС (ИЭР) m/z: 162.1 $(M+H)^+$.

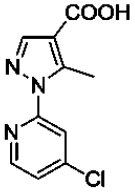
Промежуточное соединение 41. 1-(4-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

К раствору трет-бутил 2-((диметиламино)метилен)-3-оксобутаноата (0.045 г, 0.211 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли TEA (0.030 мл, 0.215 ммоль) с последующим добавлением промежуточного соединения 41B (0.038 г, 0.19 ммоль).

Темно-коричневый раствор перемешивали в течение 1 ч при 85°C. Реакцию концентрировали и добавляли воду (1 мл) и CH_2Cl_2 (1 мл). Органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 1-(4-хлор-3-фтор-пиридин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z: 312.1 (M+H).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.39 - 8.25 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51 (t, J = 5.0 Гц, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). Масло перемешивали с 4н. HCl в диоксане (2 мл) в течение 12 ч при комнатной температуре. Раствор выпаривали досуха с последующим совместным выпариванием с толуолом (2×) с получением целевого продукта (12 мг, 22%). МС (ИЭР) m/z: 256.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 42. 1-(4-Хлорпиридин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



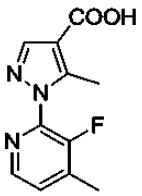
Промежуточное соединение 42A. 4-Хлор-2-гидразинилпиридин, 2 HCl.

В сосуд для микроволновой печи добавляли толуол (4 мл) и продували N_2 в течение 5 мин. Добавляли трет-бутилкарбазат (66.6 мг, 0.494 ммоль), 2-бром-4-хлорпиридин (95 мг, 0.494 ммоль), Cs_2CO_3 (161 мг, 0.494 ммоль) и аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (4.03 мг, 4.94 мкмоль). Герметично закрытую пробирку нагревали при 100°C в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли воду, концентрированный соляной раствор и смесь экстрагировали EtOAc (2×). Объединенный органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 2-(4-хлорпиридин-2-ил)гидразинкарбоксилата (42 мг, 35%) в виде красного масла. МС (ИЭР) m/z: 244.2 $(M+H)^+$. К полученному выше маслу добавляли 4н. HCl в диоксане (2 мл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха с получением целевого продукта (36 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 144.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 42. 1-(4-Хлорпиридин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

К раствору трет-бутил 2-((диметиламино)метилен)-3-оксобутаноата (0.032 г, 0.148 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли TEA (0.021 мл, 0.148 ммоль) и промежуточное соединение 42A (0.024 г, 0.133 ммоль). Темно-коричневый раствор нагревали до 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и добавляли воду (1 мл) и CH_2Cl_2 (1 мл). Органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 1-(4-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (12 мг, 27%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z: 294.2 $(M+H)^+$. К этому маслу добавляли 4н. HCl в диоксане (2 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и прозрачный оранжевый раствор выпаривали досуха с последующим совместным выпариванием с толуолом (2×) с получением целевого продукта в виде липкого розового твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 238.2 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 43. 1-(3-Фтор-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 43A. 3-Фтор-2-гидразинил-4-метилпиридин.

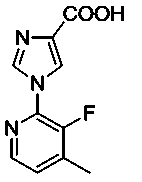
В ампуле микроволновой печи раствор гидразина моногидрата (0.051 мл, 1.053 ммоль), 2-бром-3-фтор-4-метилпиридина (200 мг, 1.053 ммоль), DIEA (0.551 мл, 3.16 ммоль) в изопропаноле (2 мл) нагревали при 50°C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество гидразина моногидрата (0.100 мл) и реакцию нагревали при 100°C в течение 30 мин, затем 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Добавляли дополнительное количество гидразина моногидрата (0.100 мл) и реакцию нагревали при 120°C в течение ночи. Летучие органические вещества удаляли под вакуумом и остаток промывали CH_2Cl_2. Полученное в результате твердое вещество фильтровали с получением целевого продукта. МС (ИЭР) m/z: 142.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 43. 1-(3-Фтор-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота.

К раствору трет-бутил 2-((диметиламино)метилен)-3-оксобутаноата (0.123 г, 0.575 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли TEA (0.080 мл, 0.575 ммоль) и промежуточное соединение 43A (0.073 г, 0.517 ммоль). Оранжевый раствор нагревали до 85°C в течение 1 ч. В раствор добавляли дополнительное количество трет-бутил 2-((диметиламино)метилен)-3-оксобутаноата (0.160 мл) и Et_3N (0.080 мл), и реакцию нагревали при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 1-(3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z: 292.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.29 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (d, J = 1.5 Гц, 3H), 1.58 (s, 9H). К этому маслу добавляли 4н. HCl в диоксане (2 мл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Прозрачный оранжевый раствор выпаривали досуха с последующим совместным выпариванием с толуолом (2×) с получением целевого продукта (15 мг, 11%) в виде липкого розового твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 236.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 44. 1-(3-Фтор-4-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота



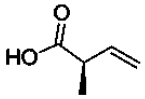
Промежуточное соединение 44A. Метил 1-(3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-карбоксилат.

Суспензию метил 1H-имидазол-4-карбоксилата (83 мг, 0.658 ммоль), 2-бром-3-фтор-4-метилпиридина (200 мг, 1.053 ммоль), иодида меди(I) (125 мг, 0.658 ммоль) и карбоната калия (546 мг, 3.95 ммоль) в DMCO (2 мл) нагревали при 120°C в течение 90 мин в условиях микроволн. Реакционную смесь быстро охлаждали H_2O и твердое вещество суспендировали в EtOAc и MeOH. Объединенный органический слой концентрировали под вакуумом с выходом маслянистого остатка, который очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением целевого продукта (5 мг, 3%). МС (ИЭР) m/z: 236.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 44. 1-(3-Фтор-4-метилпиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 44A (5 мг, 0.021 ммоль) в THF (0.6 мл) и H_2O (0.3 мл) добавляли LiOH (5 мг). Реакцию перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. THF удаляли под вакуумом и 1н. HCl водный раствор добавляли до тех пор, пока раствор не становился кислым. Смесь экстрагировали EtOAc (2×). Объединенный органический слой концентрировали досуха с получением целевого продукта (4 мг, 3%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 222.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 45. (R)-2-Метилбут-3-еноевая кислота



Промежуточное соединение 45A. (R)-4-Бензил-3-((R)-2-метилбут-3-еноил)оксазолидин-2-он.

К раствору 2-метилбут-3-еноевой кислоты (5.59 г, 55.9 ммоль) и N-метилморфолина (6.14 мл, 55.9 ммоль) в THF (62 мл) при 0°C добавляли пивалоилхлорид (6.87 мл, 55.9 ммоль) по каплям. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и перемешивали в течение ~2 ч. В отдельной колбе к раствору (R)-4-бензилоксазолидин-2-она (8.25 г, 46.6 ммоль) в THF (126 мл) при -78°C добавляли по каплям N-бутиллитий (2.5 M в гексанах) (20.49 мл, 51.2 ммоль). Через 35 мин эту реакцию переносили с помощью канюли к первой реакции. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, затем удаляли холодную баню и реакцию быстро охлаждали насыщенным NH_4Cl. Реакцию разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла (15 г). Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле получали целевой продукт (6.59 г, 55%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z: 282.1 $(M+Na)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.19 (m, 5H), 6.03 - 5.93 (m, 1H), 5.23 - 5.10 (m, 2H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.29 (dd, J = 13.5, 3.3 Гц, 1H), 2.79 (dd, J = 13.5, 9.6 Гц, 1H), 1.35 (d, J = 6.9 Гц, 3H) ppm.

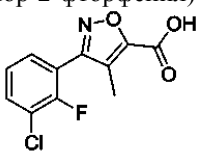
Другой диастереомер (R)-4-бензил-3-((S)-2-метилбут-3-еноил)оксазолидин-2-он (4.6 г, 38%) также получали в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 260.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 45. (R)-2-Метилбут-3-еноевая кислота.

К прозрачному бесцветному раствору промежуточного соединения 45A (6.05 г, 23.33 ммоль) в THF (146 мл) при 0°C добавляли по каплям пероксид водорода (9.53 мл, 93 ммоль) (30% водный) с последующим добавлением 2н. гидроксида лития (23.33 мл, 46.7 ммоль). Через 30 мин реакцию быстро охлаждали 25 мл насыщенного Na_2SO_3 и 25 мл насыщенного $NaHCO_3$. Реакцию затем концентрировали для удаления THF. Остаток разбавляли водой и экстрагировали $CHCl_3$ (3×). Водный слой подкисляли концентрированной HCl до значения pH ~3 и затем его экстрагировали EtOAc (3×). Слои EtOAc объединяли, промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта (2.15 г, 92%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10.84 (br. s., 1H), 5.94 (ddd, J = 17.4, 10.1, 7.4 Гц, 1H), 5.22 -5.13 (m, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7.2 Гц, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 46 3-(3-Хлор-2-фторфенил)-4-метилизоксазол-5-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 46A. (E)-3-Хлор-2-фторбензальдегид оксим.

К раствору 3-хлор-2-фторбензальдегида (1.3 г, 8.20 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (0.695 г, 10.00 ммоль) в EtOH (6.83 мл)/воде (6.83 мл) добавляли 1н. NaOH (10.00 мл, 10.00 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем ее подкисляли до значения pH 6 1н. HCl, что привело к образованию белой суспензии. Реакционную смесь фильтровали и твердое вещество прополаскивали водой и высушивали на воздухе с получением целевого продукта (1.31 г, 92%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 174.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (ddd, J = 7.8, 6.3, 1.7 Гц, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.0, 7.2, 1.7 Гц, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H) ppm.

Промежуточное соединение 46B. Этил 3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-метилизоксазол-5-карбоксилат.

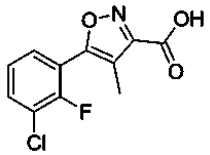
Этил бут-2-иноат (0.725 мл, 6.22 ммоль) и промежуточное соединение 46A (0.36 г, 2.074 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10.37 мл). Добавляли Magtrieve (хромит (IV) oxide) (1.742 г, 20.74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при 80°C. Через 2 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры и затем ее фильтровали через CELITE®, прополаскивая EtOAc. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением целевого продукта (0.009 г, выход 2%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 284.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7.70 (ddd, J = 8.0, 7.2, 1.7 Гц, 1H), 7.49 (ddd, J = 7.8, 6.3, 1.7 Гц, 1H), 7.35 (td, J = 7.8, 1.1 Гц, 1H), 4.46 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 2.25 (d, J = 1.9 Гц, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Гц, 3H) ppm. Другой региоизомер, этил 3-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-карбоксилат (0.083 г, 14%), также получали в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z: 284.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 46. 3-(3-Хлор-2-фторфенил)-4-метилизоксазол-5-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 46B (0.011 г, 0.039 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли 1н. NaOH (0.078 мл, 0.078 ммоль). Через 18 ч реакцию быстро охлаждали 1н. HCl (0.1 мл) и затем концентрировали с получением целевого продукта (10 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 255.9 $(M+H)^+$. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 47. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-4-метилизоксазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 47A. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)пропан-1-ол.

К раствору 3-хлор-2-фторбензальдегида (2.8 г, 17.66 ммоль) в THF (88 мл) при -78°C добавляли по каплям этилмагнийбромид (1M в THF) (21.19 мл, 21.19 ммоль). Через 2 ч реакцию нагревали до 0°C и быстро осторожно охлаждали насыщенным раствором NH_4Cl. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×). Органические слои объединяли и промывали водой, концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле получали целевой продукт (2.04 г, 61%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z: 211.0 $(M+Na)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.37 (td, J = 7.0, 1.7 Гц, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.09 (td, J = 7.8, 1.1 Гц, 1H), 4.99 - 4.94 (m, 1H), 1.92 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Гц, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 47B. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)пропан-1-он.

К раствору промежуточного соединения 47A (1.9 г, 10.07 ммоль) в DCM (40.3 мл) добавляли PDC (11.37 г, 30.2 ммоль) и 4A MC (2 г) (порошкообразный). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем фильтровали через CELITE®, промывая DCM. Фильтрат концентрировали. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле получали целевой продукт (1.6 г, 85%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z: 187.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.74 (ddd, J = 7.9, 6.3, 1.8 Гц, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.17 (td, J = 7.8, 0.8 Гц, 1H), 3.00 (qd, J = 7.2, 3.3 Гц, 2H), 1.21 (td, J = 7.2, 0.7 Гц, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 47C. Этил 4-(3-хлор-2-фторфенил)-3-метил-2,4-диоксобутаноат.

К раствору LiHMDS (1 M в THF) (3.19 мл, 3.19 ммоль) в простом эфире (12 мл) при -78°C добавляли по каплям раствор промежуточного соединения 47B (0.59 г, 3.16 ммоль) в простом эфире (2 мл). Через 45 мин добавляли одной порцией диэтилоксалат (0.492 мл, 3.60 ммоль) и реакцию нагревали до комнатной температуры. Через 18 ч реакционную смесь фильтровали, промывая простым эфиром. Фильтрат разбавляли EtOAc, промывали 1н. HCl, концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле получали целевой продукт (0.057 г, 6%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z: 241.0 $(M-OEt)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.80 (ddd, J = 8.0, 6.3, 1.7 Гц, 1H), 7.65 (ddd, J = 7.8, 7.0, 1.9 Гц, 1H), 7.23 (td, J = 8.0, 0.8 Гц, 1H), 4.91 (q, J = 7.2 Гц, 1H), 4.31 (qd, J = 7.2, 0.8 Гц, 2H), 1.46 (dd, J = 7.2, 0.8 Гц, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Гц, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 47D. Этил 5-(3-хлор-2-фторфенил)-4-метилизоксазол-3-карбоксилат.

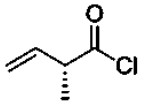
Смесь промежуточного соединения 47C (0.057 г, 0.199 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (0.017 г, 0.239 ммоль) в EtOH (1 мл) нагревали в герметично закрытой пробирке при 90°C. Через 5 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали. Очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ получали целевой продукт (0.022 г, 39%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 284.0 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.56 (ddd, J = 7.8, 6.2, 1.7 Гц, 1H), 7.37 (td, J = 8.0, 1.1 Гц, 1H), 4.45 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 2.24 (d, J = 2.2 Гц, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Гц, 3H) ppm.

Промежуточное соединение 47. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)-4-метилизоксазол-3-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 47D (0.009 г, 0.032 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли 1н. NaOH (0.063 мл, 0.063 ммоль). Через 3 ч реакцию быстро охлаждали 1н. HCl (0.1 мл) и затем концентрировали с получением целевого продукта (8.1 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 255.9 $(M+H)^+$. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

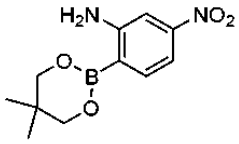
Промежуточное соединение 48. (R)-2-Метилбут-3-еноилхлорид



Промежуточное соединение 48. (R)-2-Метилбут-3-еноилхлорид.

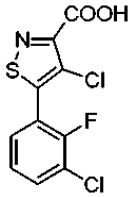
К охлажденному (0°C) раствору (R)-2-метилбут-3-еноевой кислоты (0.450 г, 4.49 ммоль) в DCM добавляли по каплям оксалил хлорид (0.393 мл, 4.49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем ее оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 80 мин. Полученный в результате раствор (R)-2-метилбут-3-еноилхлорида сразу использовали.

Промежуточное соединение 49. 2-(5,5-Диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5-нитрофениламин



В высушенную на пламени колбу, оснащенную обратным холодильником, содержащую 2-бром-5-нитроанилин (10.0 г, 46.1 ммоль), бис(неопентилглюколато)диборон (13.01 г, 57.6 ммоль), ацетат калия (13.57 г, 138 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0.941 г, 1.152 ммоль), добавляли DMCO (132 мл). Полученную в результате темную красно-коричневую суспензию дегазировали аргоном в течение 30 мин и затем реакцию нагревали до 80°C. Через 4 ч реакцию останавливали и охлаждали до комнатной температуры. Реакцию медленно вливали в энергично перемешиваемую ледяную воду (300 мл) с получением коричневой суспензии. После перемешивания в течение 10 мин, суспензию фильтровали, чтобы собрать твердое вещество. Твердое вещество прополаскивали водой (3×125 мл), высушивали на воздухе и затем высушивали под вакуумом с получением коричневого твердого вещества. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали 4.36 г промежуточного соединения 49 в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 183.1 $(M-C_5H_8+H)^+$.

Промежуточное соединение 50. 4-Хлор-5-(3-хлор-2-фторфенил)изотиазол-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 50A. Метил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат.

К раствору 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты (211 мг, 1.07 ммоль) в толуоле (3 мл) и MeOH (1 мл) добавляли раствор триметилсилилдиазометана (2 М в гексане) (0.7 мл, 1.400 ммоль) по каплям. Бледно-желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 ч. Раствор концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества, которое подвергали следующей реакции без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z: 212.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 50B. Метил 4-хлор-5-(3-хлор-2-фторфенил)изотиазол-3-карбоксилат.

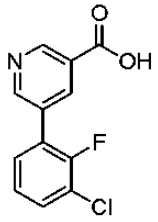
К раствору промежуточного соединения 50A (0.100 г, 0.472 ммоль) и CS_2CO_3 (0.461 г, 1.415 ммоль) в DME (3.02 мл) и воде (0.605 мл) добавляли метил 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (0.100 г, 0.472 ммоль). Раствор продували Ar в течение 0.5 ч. К раствору добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0.054 г, 0.047 ммоль). Реакционную смесь затем герметично закрывали и нагревали в микроволновой печи в течение 0.5 ч при 100°C. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и водный слой сливали. Органический слой концентрировали под вакуумом с выходом маслянистого остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (53 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 360.0 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 50. 4-Хлор-5-(3-хлор-2-фторфенил)изотиазол-3-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 50B (53 мг, 0.173 ммоль) в THF (2 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксида лития моногидрат (0.014 мл, 0.519 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Водный раствор подкисляли 1н. HCl (pH 2-3) и экстрагировали EtOAc (2×). Органический раствор высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением целевого продукта в

виде белого твердого вещества (47 мг, 93%). МС (ИЭР) m/z: 291.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 51. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)никотиновая кислота, HCl



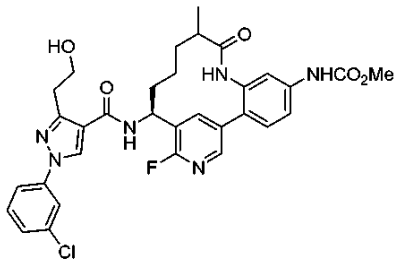
Промежуточное соединение 51A. Этил 5-(3-хлор-2-фторфенил)никотинат.

К раствору (3-хлор-2-фторфенил)бороновой кислоты (148 мг, 0.848 ммоль), этил 5-бромникотината (150 мг, 0.652 ммоль), тетрабутиламмония бромида (315 мг, 0.978 ммоль) и Cs_2CO_3 (637 мг, 1.956 ммоль) в диметоксиэтане (9 мл) и воде (1 мл) добавляли $Pd(Ph_3P)_4$ (113 мг, 0.098 ммоль) и полученный в результате гетерогенный раствор продували N_2. Затем его герметично закрывали и нагревали при 120°C в течение 0.5 ч в микроволновом реакторе. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали концентрированным солевым раствором (2×). Органический раствор высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с выходом маслянистого остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (100 мг, 55%). МС (ИЭР) m/z:280.1 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 51. 5-(3-Хлор-2-фторфенил)никотиновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 51A (100 мг, 0.358 ммоль) в THF (4 мл) и воде (3 мл) добавляли гидроксид лития моногидрат (0.030 мл, 1.073 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Водный раствор подкисляли 1н. HCl (pH 2-3). В этот момент белое твердое вещество выпадало в осадок из раствора. Твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали под вакуумом с получением промежуточного соединения 51 (102 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 252.1 $(M+H)^+$.

Пример 1. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлорфенил)-3-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-амидо]-16-фтор-10-метил-9-оксо-8,17-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



1A. (R,E)-N-((5-Бром-2-фторпиридин-3-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К раствору 5-бром-2-фторникотинальдегида (5 г, 24.51 ммоль), этилата титана(IV) (15.42 мл, 73.5 ммоль) в DCM (49.0 мл) добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (3.12 г, 25.7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 48 ч реакционную смесь выливали в концентрированный соляной раствор с одновременным быстрым перемешиванием с образованием суспензии. Полученную в результате суспензию фильтровали через пробку CELITE® и отфильтрованный осадок несколько раз промывали DCM. Отфильтрованные фазы разделяли и органическую фазу промывали концентрированным солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Органические слои затем концентрировали с получением 7.6 г сырого продукта, который дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (6.97 г, 93%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 330.8 $(M+Na)^+$.

1B. (R)-N-((S)-1-(5-Бром-2-фторпиридин-3-ил)бут-3-ен-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К насыщенному водному раствору бромида натрия (420 г, 4084 ммоль) (приблизительно 420 г в 450 мл H_2O) добавляли 1A (6.97 г, 22.69 ммоль) и индий (10.42 г, 91 ммоль). К этой смеси затем добавляли 3-бромпроп-1-ен (7.85 мл, 91 ммоль) по каплям и полученную в результате мутную белую суспензию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакцию затем быстро охлаждали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ с последующим экстрагированием EtOAc. Органический слой высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали с выходом сырого продукта. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (8.8 г, 98%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 350.8 $(M+H)^+$.

1C. (S)-1-(5-Бром-2-фторпиридин-3-ил)бут-3-ен-1-амин, 2 HCl.

К раствору 1B (8.8 г, 25.2 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли HCl (31.5 мл, 126 ммоль) (4M в диоксане). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентри-

ровали почти досуха. Добавляли Et_2O с получением желтой суспензии, которую затем фильтровали, и отфильтрованное твердое вещество дополнительно промывали Et_2O. Фильтрат концентрировали и повторно фильтровали с Et_2O. Собранное твердое вещество затем высушивали с помощью вакуумного насоса с получением 1C (6.45 г, 80%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 246.9 $(M+H)^+$.

1D. (S)-трет-Бутил (1-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)бут-3-ен-1-ил)карбамат.

К раствору 1C (6.55 г, 20.60 ммоль) в DCM (68.7 мл) при 0°C добавляли TEA (11.48 мл, 82 ммоль) и Boc_2O (4.50 г, 20.60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли DCM и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Водный слой повторно экстрагировали DCM (2×). Объединенные органические слои затем промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ с выходом сырого продукта. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (6.64 г, 87%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 368.9 $(M+Na)^+$.

1E. (S)-трет-Бутил (1-(5-(2-амино-4-нитрофенил)-2-фторпиридин-3-ил)бут-3-ен-1-ил)карбамат.

В круглодонную колбу добавляли 1D (4.5 г, 13.04 ммоль), 2-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5-нитроанилин (6.52 г, 26.1 ммоль), аддукт $PdCl_2$(dppf)-DCM (1.065 г, 1.304 ммоль) и фосфат калия, трехосновный (5.53 г, 26.1 ммоль). Круглодонную колбу оснащали обратным холодильником и аппарат вакуумировали и снова заполняли аргоном. Добавляли дегазированный DMCO (65.2 мл) с последующим добавлением дегазированной H_2O (1.174 мл, 65.2 ммоль). Темно-красную реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 1 ч и затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь затем разделяли между EtOAc и концентрированным солевым раствором и слои разделяли. Водный слой повторно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта в виде густого черного масла, которое подвергали хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (5.90 г, 100%) в виде желтой пены. МС (ИЭР) m/z: 403.0 $(M+H)^+$.

1F. Метил (3-амино-4-(5-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-6-фторпиридин-3-ил)фенил)карбамат.

К прозрачному оранжевому раствору 1E (4.4 г, 9.95 ммоль) в MeOH (100 мл) последовательно добавляли цинк (6.51 г, 99 ммоль) и хлорид аммония (5.32 г, 99 ммоль). Полученная в результате желто-оранжевая суспензия становилась прозрачной через несколько минут и ее перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь отфильтровывали для удаления твердого вещества и концентрировали с получением остатка. Остаток разбавляли EtOAc и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой затем высушивали над $MgSO_4$ и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта бис амина в виде пены персикового цвета. К -78°C прозрачному оранжевому раствору полученного выше бис-амина (5.08 г, 13.64 ммоль) и пиридина (1.103 мл, 13.64 ммоль) в DCM (136 мл) добавляли по каплям метилхлоркарбонат (0.949 мл, 12.28 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1.5 ч. Реакцию затем быстро охлаждали насыщенным раствором NH_4Cl и оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли DCM и водный слой повторно экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ с последующим добавлением концентрированного солевого раствора. Органический слой затем высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта в виде пены персикового цвета, которую затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле. COSY (корреляционная спектроскопия) и анализ NOE подтвердили положение примеси. Целевой продукт (4.77 г, 81%) отделяли в виде пены бежевого цвета. МС (ИЭР) m/z: 431.1 $(M+H)^+$.

1G. Метил (4-(5-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-6-фторпиридин-3-ил)-3-((2-метилбут-3-еноил)амино)фенил)карбамат.

К раствору 2-метилбут-3-еноевой кислоты (0.216 мл, 2.091 ммоль) и 1F (0.900 г, 2.091 ммоль) в EtOAc (59.7 мл) добавляли DIEA (1.095 мл, 6.27 ммоль) и реакцию оставляли охлаждаться до -10°C в атмосфере аргона. К этой смеси затем добавляли T_3P (2.464 мл, 4.18 ммоль) и реакцию оставляли перемешиваться в течение 5 мин при этой же температуре и затем оставляли нагреваться до 0°C с последующим медленным нагреванием до комнатной температуры, с одновременным перемешиванием в атмосфере аргона при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 1G (887 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 513.1 $(M+H)^+$.

1H. трет-Бутил N-[(11E)-16-фтор-9-гидрокси-5-[(метоксикарбонил)амино]-10-метил-8,17-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадек-11-ен-14-ил]карбамат.

Прозрачный бесцветный раствор 11G (887 мг, 1.730 ммоль) в DCE (100 мл) дегазировали аргоном, затем разделяли в 5 ампул для микроволновой печи. К вышеуказанной смеси затем добавляли катализатор Граббса II поколения (588 мг, 0.692 ммоль) (118 мг в каждую ампулу) и нагревали каждую ампулу в микроволнах при 120°C в течение 25 мин. Реакционную смесь затем объединяли и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ с последующим добавлением концентрированного солевого раствора. Органический слой затем высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением сырого про-

дукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Целевые фракции собирали и концентрировали с получением 1H (568 мг, 68%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 485.1 $(M+H)^+$.

1I. трет-Бутил N-[(14S)-16-фтор-5-[(метоксикарбонил)амино]-10-метил-9-оксо-8,17-диазатрицикло [13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-14-ил]карбамат.

К раствору 1H (0.568 г, 1.172 ммоль) в MeOH (39.1 мл) добавляли оксид платины(IV) (0.027 г, 0.117 ммоль). Реакционную смесь затем заполняли газообразным H_2, используя баллонный H_2, и вакуумировали H_2 несколько раз. Реакцию затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 40 ч. После перемешивания в течение 40 ч реакционную смесь фильтровали через слой CELITE® и фильтрат концентрировали с выходом сырого продукта. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом диастереомера A (1Ia) (178 мг, 25%) и диастереомера B (95 мг, 14%, lib) в виде белых твердых веществ. Диастереомер A – МС (ИЭР) m/z: 487.1 $(M+H)^+$.

1J. Метил N-[(14S)-14-амино-16-фтор-10-метил-9-оксо-8,17-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-5-ил]карбамат.

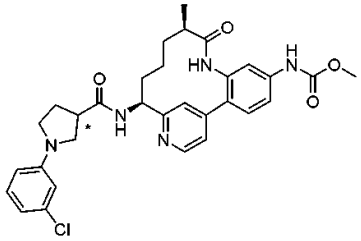
Раствор хлорида водорода в диоксане (5932 мкл, 23.73 ммоль) добавляли к 1Ia (95 мг, 0.158 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч перемешивания реакционную смесь концентрировали с получением целевого продукта (73 мг, 100%). МС (ИЭР) m/z: 387.1 $(M+H)^+$.

Пример 1. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлорфенил)-3-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-амидо]-16-фтор-10-метил-9-оксо-8,17-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Смесь промежуточного соединения 9 (0.030 г, 0.112 ммоль), 1J (0.043 г, 0.112 ммоль), DIEA (0.60 мл, 0.334 ммоль) и T_3P (0.115 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и сразу очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выделением целевого продукта в виде гомохирального соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.59 (s, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.96 - 7.95 (dd, J = 8.3 & 1.3 Гц, 1H), 7.67 - 7.49 (m, 3H), 7.48 -7.39 (m, 1H), 7.38 - 6.37 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 5.17 - 4.93 (m, 1H), 3.82 - 3.57 (t, J= 6.3 Гц, 2H), 3.02 (t, J = 6.3 Гц, 2H), 2.23 - 2.00 (m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.82(m, 1H), 1.51-1.49 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.12 - 1.10 (d, 2H), 0.92 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 635.1 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.44 мин (метод B).

Пример 2. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлорфенил)пирролидин-3-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, 2TFA



2A. (S,E)-N-((4-Хлорпиридин-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид: Liu, G. et al., J. Org. Chem., 64:1278 (1999).

К раствору S-(-)-трет-бутилсульфинамида (0.856 г, 7.06 ммоль) в дихлорметане (14.13 мл) последовательно добавляли сульфат меди(II) (2.481 г, 15.54 ммоль) и 4-хлорпиколинальдегид [1.0 г, 7.06 ммоль, полученный в соответствии с модифицированной методикой, описанной Negi (Synthesis, 991 (1996))]. Белую суспензию перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч коричневую суспензию фильтровали через CELITE®, элюируя DCM, с получением прозрачного коричневого фильтрата. Концентрированием получали коричневое масло массой 1.85 г. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали 1.31 г 2A в виде прозрачного, желтого масла. МС (ИЭР) m/z: 245.0 $(M+H)^+$.

2B. (S)-N-((S)-1-(4-Хлорпиридин-2-ил)бут-3-енил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К охлажденному раствору (-78°C) 2A (10 г, 40.9 ммоль) в THF (204 мл) добавляли по каплям аллил бромид магния (44.9 мл, 44.9 ммоль, 1 M в Et_2O). Реакционную смесь перемешивали при -78°C. Через 2 ч реакционную смесь быстро охлаждали добавлением насыщенного NH_4Cl (25 мл) и затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и водой и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали 2B (9.23 г, 79%) в виде прозрачного оранжевого масла. ^{1}H ЯМР показал смесь 4.7:1 диастереомеров, при этом основной диастереомер соответствовал указанному в заголовке соединению. МС (ИЭР) m/z: 287.1 $(M+H)^+$.

2C. (S)-N-((S)-1-(4-(2-Амино-4-нитрофенил)пиридин-2-ил)бут-3-енил)-2-метилпропан-2-сульфинамид, диастереомер A и 2D.

(S)-N-((R)-1-(4-(2-амино-4-нитрофенил)пиридин-2-ил)бут-3-енил)-2-метилпропан-2-сульфинамид,

диастереомер B.

В круглодонную колбу добавляли 2B (9.23 г, 32.2 ммоль), 2-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5-нитроанилин (16.09 г, 64.4 ммоль), фосфат калия, трехосновный (13.66 г, 64.4 ммоль), DMCO (161 мл) и воду (2.90 мл, 161 ммоль). Круглодонную колбу оснащали обратным холодильником и затем аппарат продували аргономом в течение 30 мин. Далее добавляли аддукт $Pd(dppf)Cl_2$-CH_2Cl_2 (2.63 г, 3.22 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C. Через 4 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры и затем ее выливали в воду (1000 мл) с получением суспензии. Твердое вещество собирали фильтрованием и затем его растворяли в EtOAc. Фильтрат экстрагировали EtOAc (1×). Органические слои объединяли и промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали 2C (3.9 г) в виде оранжевой пены. Дополнительные 3.84 г материала получали в виде смеси диастереомеров 2C и 2D. Диастереомеры разделяли с помощью хиральной SFC (сверхкритической флюидной хроматографии) препаративной ВЭЖХ (CHIRALCEL® OD-H; 20% метанол/80% диоксид углерода), в результате чего получали 2C (2.0 г) в виде оранжевой пены и 2D (0.90 г) в виде оранжевой пены. Общее количество выделенного 2C составило (5.9 г, 47%) в виде оранжевой пены. МС (ИЭР) m/z: 389.2 $(M+H)^+$.

2E. (S)-N-((S)-1-(4-(2,4-Диаминофенил)пиридин-2-ил)бут-3-енил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К прозрачному оранжевому раствору 2C (2 г, 5.15 ммоль) в метаноле (51.5 мл) последовательно добавляли цинк (3.37 г, 51.5 ммоль) и хлорид аммония (2.75 г, 51.5 ммоль). Полученную в результате суспензию энергично перемешивали. Через 3 ч реакцию останавливали и фильтровали через 0.45-микронный GMF, элюируя метанолом, с получением желтого фильтрата. Фильтрат концентрировали, затем остаток разделяли между EtOAc и водой и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным бикарбонатом натрия, концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2E (1.86 г, 101%) в виде желтой пены. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z: 359.1 $(M+H)^+$.

2F. Метил 3-амино-4-(2-((S)-1-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)бут-3-енил)пиридин-4-ил)фенилкарбамат.

К охлажденному (-78°C) прозрачному желтому раствору 2E (1.86 г, 5.19 ммоль) и пиридина (0.420 мл, 5.19 ммоль) в DCM (52 мл) добавляли по каплям метилхлоркарбонат (0.361 мл, 4.67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C. Через 2 ч реакцию быстро охлаждали насыщенным NH_4Cl и реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь затем разбавляли DCM и водой и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали насыщенным $NaHCO_3$, концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2F (2.3 г, 106%) в виде желтой пены. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z: 417.1 $(M+H)^+$.

2G. (S)-Метил 3-амино-4-(2-(1-аминобут-3-енил)пиридин-4-ил)фенилкарбамат, 3 HCl.

К прозрачному желтому раствору 2F (2.3 г, 5.52 ммоль) в MeOH (55.2 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (13.80 мл, 55.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакцию концентрировали с получением желтого остатка. Остаток суспендировали в DCM и затем концентрировали. Процедуру повторяли еще один раз с получением 2G (2.329 г, 100%) в виде желтого твердого вещества. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z: 313.1 $(M+H)^+$.

2H. Метил N-(3-амино-4-{2-[(1S)-1-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}бут-3-ен-1-ил]пиридин-4-ил}фенил)карбамат.

К желтой суспензии 2G (2.328 г, 5.52 ммоль) в DCM (18.40 мл) добавляли Boc_2O (1.282 мл, 5.52 ммоль) с последующим добавлением TEA (3.08 мл, 22.08 ммоль). Полученный в результате оранжево-коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч реакцию разбавляли DCM и затем промывали насыщенным $NaHCO_3$, концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали 2H (1.91 г, 84%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 413.0 $(M+H)^+$.

2I. Метил N-(4-{2-[(1S)-1-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}бут-3-ен-1-ил]пиридин-4-ил}-3-(2-метилбут-3-енамидо)фенил)карбамат (диастереомеры).

К охлажденному раствору (-10°C) 2-метилбут-3-еноевой кислоты (0.456 мл, 4.41 ммоль), 2H (1.82 г, 4.41 ммоль) в EtOAc (126 мл) и DIEA (2.312 мл, 13.24 ммоль) добавляли по каплям раствор 1-пропанфосфиновой кислоты циклический ангидрид в EtOAc (5.20 мл, 8.82 ммоль). Через 5 мин реакцию оставляли нагреваться до 0°C. Через 7 ч реакцию останавливали и концентрировали. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали 2I (1.57 г, 72%) в виде смеси диастереомеров и в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 495.1 $(M+H)^+$.

2J. ((E)-(10R,14S)-5-Метоксикарбониламино-10-метил-9-оксо-8,16-диаза-трицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,11,15,17-гептаен-14-ил)карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир, диастереомер A и 2K.

((E)-(10S,14S)-5-Метоксикарбониламино-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,11,15,17-гептаен-14-ил)карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир, диастереомер B.

В круглодонную колбу добавляли 2I (1.57 г, 3.17 ммоль), pTsOH (0.664 г, 3.49 ммоль) и DCM (794 мл). Колбу затем оснащали обратным холодильником и прозрачный желтый раствор дегазировали аргоном в течение 30 мин. Реакционную смесь затем нагревали до 40°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли по каплям раствор катализатора Граббса II поколения (0.269 г, 0.317 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при 40°C. Через 6 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры. Реакцию промывали насыщенным карбонатом натрия, концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта в виде темно-коричневого твердого вещества. Очисткой с помощью хроматографии с нормальными фазами получали 2J, диастереомер A (0.374 г, 25%), в виде коричневого твердого вещества и смесь 2J диастереомера A и 2K, диастереомер B (0.44 г, 30%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 466.9 $(M+H)^+$.

2L. Метил N-[(10R,14S)-14-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло [13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат.

500-мл обработанную водородом колбу заполняли 10% палладием-на-угле (0.372 г, 0.349 ммоль). Колбу продували аргоном и затем в колбу медленно добавляли дегазированный метанол (72 мл). Далее добавляли прозрачный светло-коричневый раствор 2J (1.63 г, 3.49 ммоль) в метаноле (5 мл). Колбу герметизировали под давлением водорода 50 psi (фунтов на квадратный дюйм) и реакцию перемешивали в течение ночи. Через 20 ч реакцию останавливали, разбавляли метанолом (100 мл) и затем реакцию фильтровали через CELITE®, прополаскивая метанолом, с получением прозрачного светло-коричневого фильтрата. Фильтрат концентрировали с получением не совсем белого твердого вещества массой 1.37 г. Не совсем белое твердое вещество суспендировали в метаноле (10 мл) и подвергали воздействию ультразвука. Твердое вещество собирали фильтрованием, прополаскивали метанолом (8 мл), высушивали на воздухе и высушивали под вакуумом с получением 2L (1.13 г, 69.0%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 469.1 $(M+H)^+$.

2M. Метил N-[(10R,14S)-14-амино-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, 2TFA соль.

К белой суспензии 2L (0.45 г, 0.960 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (3 мл, 38.9 ммоль). Полученный в результате прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч реакцию концентрировали с получением твердого вещества. Лиофилизация давала 2M (0.52 г, 91%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 369.0 $(M+H)^+$.

2M (альтернативное, 2 HCl). В колбу, содержащую 2L (0.880 г, 1.878 ммоль), добавляли 4.0 M HCl в диоксане (21.13 мл, 85 ммоль). Полученную в результате суспензию подвергали воздействию ультразвука с получением прозрачного желтого раствора. Через 5-10 мин образовался осадок. Через 1 ч реакцию останавливали и осадок собирали фильтрованием. Твердое вещество прополаскивали диоксаном и высушивали на воздухе с получением гигроскопичного, желтого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в метаноле, концентрировали и лиофилизировали с получением 2M (альтернативное, 2 HCl) (0.7171 г, 87%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 369.3 $(M+H)^+$.

Пример 2. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлорфенил)пирролидин-3-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, 2 TFA.

Раствор 2M (0.02 г, 0.034 ммоль), промежуточного соединения 11 (0.011 г, 0.050 ммоль), EDC (0.013 г, 0.067 ммоль), HOBT (10.27 мг, 0.067 ммоль) и TEA (0.023 мл, 0.168 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при 50°C. Через 2 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали. Очисткой с помощью обращенно-фазовой хроматографии получали пример 2 (0.012 г, 44%) в виде смеси диастереомеров и в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.80 - 8.72 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.68 - 7.48 (m, 3H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 6.65 - 6.43 (m, 3H), 5.11 (dd, J = 10.6, 5.9 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.43 - 3.26 (m, 4H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.37 - 2.09 (m, 3H), 1.99 - 1.84 (m, 2H), 1.69 - 1.47 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.55 -0.41 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 576.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.70 мин.

Предпочтительная последовательность для получения соединения 2J описана ниже.

2B (Альтернативное). (S)-N-((S)-1-(4-Хлорпиридин-2-ил)бут-3-енил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К охлажденной (0-5°C) смеси добавляли по каплям хлорид индия(III) (13.56 г, 61.3 ммоль) в тетрагидрофуране (170 мл) на протяжении 30 мин. Аллилбромид магния (1M в диэтиловом эфире) (62 мл, 61.3 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1 ч при комнатной температуре добавляли раствор 2A (10 г, 40.9 ммоль) в этаноле (170 мл). Через 2-3 ч реакцию концентрировали под вакуумом при 50-55°C. Сырой материал разделяли между этилацетатом (200 мл) и водой (50 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органические слои объединяли и промывали концентрированным солевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2B (альтернативное) (13.5 г, 106%) в виде желтого масла. МС

(ИЭР) m/z: 287.2 $(M+H)^+$. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

2N. (S)-трет-Бутил 1-(4-хлорпиридин-2-ил)бут-3-енилкарбамат.

Соединение 2B (альтернативное) превращали в 2N в две стадии путем удаления хирального вспомогательного вещества в соответствии с методикой на стадии 2G и Boc-защиты в соответствии с методикой на стадии 2H. МС (ИЭР) 227.3 $(M-C_4H_8+H)^+$ и 305.4 $(M+Na)^+$.

2O. (S)-трет-Бутил 1-(4-(2-амино-4-нитрофенил)пиридин-2-ил)бут-3-енилкарбамат.

Соединение 2O получали в соответствии с методикой, описанной на стадии 2C, путем замены 2B на 2N. МС (ИЭР) 385.1 $(M+H)^+$.

2P. (S)-трет-Бутил 1-(4-(2,4-диаминофенил)пиридин-2-ил)бут-3-енилкарбамат.

К прозрачному оранжевому раствору 2O (2.9 г, 7.54 ммоль) в метаноле (75 мл) последовательно добавляли порошок цинка (4.93 г, 75 ммоль) и хлорид аммония (4.04 г, 75 ммоль). Полученную в результате суспензию энергично перемешивали в течение 4 ч. Реакцию останавливали и фильтровали через 0.45-микронный фильтр GMF, элюируя метанолом, с получением прозрачного желтого фильтрата. Концентрированием фильтрата получали желто-черный остаток. Остаток разделяли между EtOAc и 0.25 M HCl (50 мл) и слои разделяли. Органический слой экстрагировали 0.25 M HCl (50 мл). Объединенные водные слои подщелачивали 1.5 M K_2HPO_4 и затем экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 2P (2.63 г, 98%) в виде коричневой пены. МС (ИЭР) m/z: 355.2 $(M+H)^+$.

2Q. {3-Амино-4-[2-((S)-1-трет-бутоксикарбониламино-бут-3-енил)пиридин-4-ил]фенил}карбаминовой кислоты метиловый эфир.

К охлажденному (-78°C) прозрачному, коричневому раствору 2P (2.63 г, 7.42 ммоль) и пиридина (0.600 мл, 7.42 ммоль) в дихлорметане (74.2 мл) добавляли по каплям на протяжении 30 мин метилхлорформат (0.516 мл, 6.68 ммоль). Реакцию перемешивали при -78°C. Через 1.5 ч реакцию быстро охлаждали насыщенным NH_4Cl и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакцию разбавляли DCM и водой и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали насыщенным $NaHCO_3$, концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в DCM (~10 мл) и затем добавляли гексан (~300 мл) с получением коричневой суспензии с коричневым клейким липким веществом на дне. Смесь подвергали воздействию ультразвука с получением в основном прозрачного раствора с коричневым веществом на дне. Раствор сливали и вещество на дне прополаскивали гексаном, высушивали с получением 2Q (2.7 г, 88%) в виде слегка коричневой пены. МС (ИЭР) m/z: 413.2 $(M+H)^+$.

2I (альтернативное). Метил N-(4-{2-[(1S)-1-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}бут-3-ен-1-ил]пиридин-4-ил}-3-[(2R)-2-метилбут-3-енамидо]фенил)карбамат.

Промежуточное соединение 45 (1.201 г, 12.00 ммоль), 2Q (3.3 г, 8.00 ммоль), пиридин (1.937 мл, 24.00 ммоль) в EtOAc (40.0 мл) охлаждали до -10°C в атмосфере Ar, добавляли по каплям T_3P (50 мас.% в EtOAc) (9.52 мл, 16.00 ммоль) и перемешивали при -10°C, затем постепенно нагревали до комнатной температуры на протяжении ночи. Реакционную смесь дважды промывали насыщенным $NaHCO_3$. Объединенный водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенную фазу EtOAc промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (4.06 г, 97%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.46 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 2.1 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.87 -5.73 (m, 2H), 5.16 - 5.02 (m, 4H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.64 -2.55 (m, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.16 (d, J = 6.9 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z: 495.1 $(M+H)^+$.

2J (альтернативное). Метил N-[(10R,11E,14S)-14-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,11,15,17-гептаен-5-ил]карбамат.

В круглодонную колбу добавляли 2I (альтернативное) (0.5 г, 1.011 ммоль), pTsOH моногидрат (0.212 г, 1.112 ммоль) и дихлорметан (84 мл). Колбу оборудовали обратным холодильником и прозрачный желтый раствор дегазировали аргоном в течение 30 мин. Реакцию затем нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли по каплям раствор катализатора Граббса II поколения (0.172 г, 0.202 ммоль) в DCM (2 мл). Через 4 ч при кипении с обратным холодильником реакцию охлаждали до комнатной температуры, промывали насыщенным Na_2CO_3, концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением коричневого твердого вещества. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (0.336 г, 71%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.52 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.24 (dd, J = 5.1, 1.5 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.75 - 5.65 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 11.3,3.6 Гц, 1H), 4.39 (dd, J = 15.1, 9.6 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.30 (br. s., 1H), 1.04 (d, J= 6.6 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z: 467.2 $(M+H)^+$.

Следующие примеры в табл. 2 получали с использованием такой же методики, как показано в примере 2. Кислоты, применяемые на конечной стадии, являются такими, как показано в таблице ниже в разделе "Промежуточное соединение". Могут быть использованы другие реагенты сочетания, отличные от тех, что описаны в примере 2, такие как BOP, PyBop, EDC/HOBt или HATU. Если необходимо, сопряженные продукты подвергаются условию снятия защиты TFA для удаления трет-бутил-защитной группы.

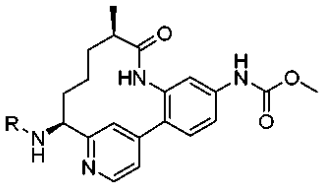
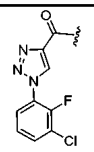
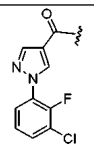
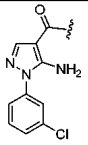
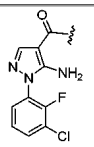
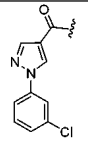
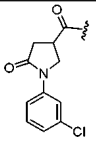
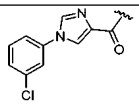
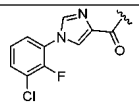
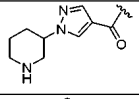
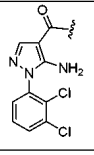
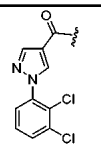
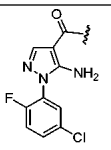
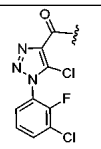
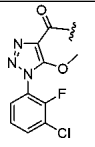
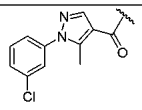
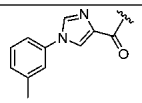
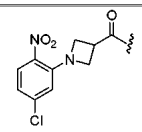
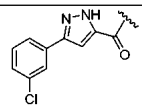


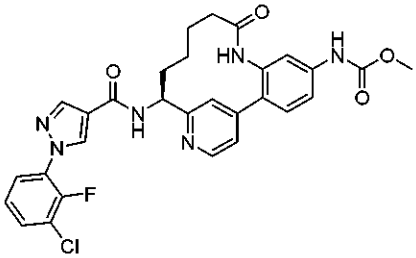
Таблица 2

Пример #	Стереохимия	R	M+H	RT, мин Метод
3	Гомохиральное		592.0	7.47 A
4	Гомохиральное		591.1	6.93 A
5	Гомохиральное		588.0	6.32 A
6	Гомохиральное		606.4	4.94 D
7	Гомохиральное		573.0	7.05 A
8	Гомохиральное		590.3	5.69 A
9	Гомохиральное		573.4	5.64 A
10	Гомохиральное		591.4	5.72 A
11	Диастереомер		546.4	2.77 D
12	Гомохиральное		622.3	5.50 A

13	Гомохиральное		607.3	6.00 A
14	Гомохиральное		606.3	4.79 D
15	Гомохиральное		626.0	5.72 A
16	Гомохиральное		622.1	5.64 A
17	Гомохиральное		587.3	5.18 D
18	Гомохиральное		553.4	4.82 D
19	Гомохиральное		607.4	6.16 A
20	Гомохиральное		573.3	5.22 D

* Подвергается снятию защиты TFA

Пример 21. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-амидо]-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



21A. Метил (3-(бут-3-еноиламино)-4-(2-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)пиридин-4-ил)фенил)карбамат.

К раствору бут-3-еноевой кислоты (0.412 мл, 4.85 ммоль) в EtOAc (100 мл) добавляли DIEA (2.54 мл, 14.55 ммоль) и 2G (2 г, 4.85 ммоль) и реакционную смесь оставляли охлаждаться до -78°C в атмосфере аргона. К этой смеси затем добавляли T3P (5.71 мл, 9.70 ммоль), реакцию оставляли перемешиваться в течение 15 мин при этой же температуре и реакцию постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали с выходом темно-коричневого масла, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (1.88 г, 81%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 481.2 $(M+H)^+$.

21B. трет-Бутил метил ((4E,7S)-2-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-8,12-(метан)-1,9-бензодиазациклотетрадецин-7,15-диил)бискарбамат.

В круглодонную колбу добавляли 21A (1.57 г, 3.27 ммоль), pTsOH (0.684 г, 3.59 ммоль) и DCM (817

мл). Колбу затем оснащали обратным холодильником и прозрачный желтый раствор дегазировали аргоном в течение 70 мин. Реакцию затем нагревали до 40°C в течение 1 ч. В отдельную круглодонную колбу добавляли катализатор Граббса II поколения (1.109 г, 1.307 ммоль) и колбу продували аргоном в течение нескольких минут. Добавляли дегазированный DCM (2 мл) с получением прозрачного бордового раствора. Раствор затем добавляли с помощью шприца к вышеуказанной реакции по каплям на протяжении 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при 40-45°C. После перемешивания в течение 3 ч реакцию постепенно оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 последующим добавлением концентрированного солевого раствора. Органические слои затем высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением темно-коричневого масла. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (395 мг, 26%) в виде светло-коричневого серого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 453.1 $(M+H)^+$.

21C. трет-Бутил метил ((7S)-2-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-8,12-(метан)-1,9-бензодиазациклотетрадецин-7,15-диил)бискарбамат.

Смесь 21B (395 мг, 0.873 ммоль) и палладия(II)-на-угле (93 мг, 0.087 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода (50-55 psi). После перемешивания в течение 8 ч реакционную смесь фильтровали через микрофильтр с выходом целевого продукта (350 мг, 88%) в виде красно-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 455.2 $(M+H)^+$.

21D. Метил ((7S)-7-амино-2-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-8,12-(метан)-1,9-бензодиазациклотетрадецин-15-ил)карбамат.

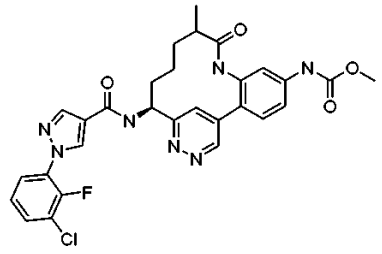
Смесь 21C (20 мг, 0.044 ммоль) и HCl (550 мкл, 2.200 ммоль) (4н. в диоксане) перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали с выходом рыжевато-желтого порошка в качестве целевого продукта (18 мг, 99%). МС (ИЭР) m/z: 355.2 $(M+H)^+$.

Пример 21. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-амидо]-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Смесь промежуточного соединения 2 (5.57 мг, 0.023 ммоль), HOBT (6.45 мг, 0.042 ммоль), EDC (8.07 мг, 0.042 ммоль) и DIEA (0.037 мл, 0.211 ммоль) в DMF (0.2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К этой смеси затем добавляли 21D (9 мг, 0.021 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выделением целевого продукта (7.2 мг, 48%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3CN) δ 8.82 (d, J = 5.78 Гц, 1H), 8.55 (d, J = 6.05 Гц, 1H), 8.49 (d, J = 2.20 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (d, J = J = 16, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (t, J = 1.38 Гц, 1H), 7.64 (dd, J = 1.65, 6.05 Гц, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.22 (dt, J = 1.51, 8.18 Гц, 1H), 5.31 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.38 (dd, J = 3.85, 11.00 Гц, 1H), 0.43 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 577.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ (метод E) RT = 5.79 мин.

Пример 22. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16,17-триазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



22A. (S)-трет-Бутил 1-(диметоксифосфорил)-2-оксогекс-5-ен-3-илкарбамат.

К раствору диметилметилфосфоната (15.85 мл, 148 ммоль) в THF (99 мл) при -78°C добавляли п-бутиллитий (93 мл, 148 ммоль) по каплям. После завершения добавления реакцию перемешивали при этой же температуре в течение 30 мин и затем добавляли по каплям раствор (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)пент-4-еноата (6.8 г, 29.7 ммоль) в THF (15 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение следующих 40 мин при -78°C. Реакцию затем быстро охлаждали добавлением H_2O и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали 1 M HCl, насыщенным $NaHCO_3$ раствором и концентрированным солевым раствором. Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением прозрачного масла. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (9.3 г, 98%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z: 599.0 $(M+Na)^+$.

22B. Метил 4-иодо-3-нитрофенилкарбамат.

К охлажденной (0°C), желтой суспензии 4-иодо-3-нитроанилина (1.320 г, 5 ммоль) в DCM (50.0 мл) и пиридина (0.445 мл, 5.50 ммоль) добавляли по каплям метилхлорформат (0.407 мл, 5.25 ммоль) и пере-

мешивали в течение 3 ч. Реакцию затем разбавляли DCM, промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт затем растворяли в минимальном количестве DCM (~20 мл) и затем добавляли гексан (200 мл) с получением желтой суспензии. Желтую суспензию затем фильтровали и отфильтрованное твердое вещество прополаскивали гексаном и высушивали на воздухе с получением желтого твердого вещества в качестве целевого продукта (1.51 г, 94%). МС (ИЭР) m/z: 322.9 $(M+H)^+$.

22C. Метил 4-ацетил-3-нитрофенилкарбамат.

Раствор 22B (0.5 г, 1.553 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (1.049 мл, 3.11 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (0.109 г, 0.155 ммоль) в толуоле (3 мл) в герметично закрытой пробирке нагревали при 110°C. Через 3 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с выходом остатка. Остаток растворяли в THF (3 мл) с последующим добавлением 1н. раствора HCl (5 ммоль). Вышеуказанную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем разбавляли EtOAc. Смесь в EtOAc затем промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (0.254 г, 69%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 239.3 $(M+H)^+$.

22D. 2-(4-((Метоксикарбонил)амино)-2-нитрофенил)-2-оксоуксусная кислота.

К раствору 22C (11.5 г, 48.3 ммоль) в пиридине (48.3 мл) добавляли диоксид селена (8.04 г, 72.4 ммоль) порциями. Реакционную смесь затем перемешивали в атмосфере аргона при 60°C в течение ночи и концентрировали. Остаток прокачивали в течение нескольких часов, чтобы убедиться, что большая часть пиридина удалена. К твердому веществу затем добавляли 1.0н. HCl (80 мл) и фильтровали с получением сероватого твердого вещества, которое высушивали в вакуумной печи при 45°C в течение ночи. Сероватое твердое вещество затем смешивали с MeOH (200 мл) с выходом суспензии, которую затем фильтровали и фильтрат концентрировали с получением коричневатой пены (11.8 г, 79%) с еще некоторым остатком пиридина в нем. МС (ИЭР) m/z: 269.0 $(M+H)^+$.

22E. Метил 2-(4-((метоксикарбонил)амино)-2-нитрофенил)-2-оксоацетат.

К красному маслу 22D (11.8 г, 38.3 ммоль) в DCM (150 мл) при 0°C добавляли TEA (7.47 мл, 53.6 ммоль) и смесь подвергали воздействию ультразвука с образованием раствора красного цвета. К этой смеси затем добавляли метилхлорформиат (4.15 мл, 53.6 ммоль) при 0°C. Через 20 мин реакционную смесь разбавляли DCM (300 мл), промывали 1 М HCl, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и концентрированным солевым раствором. Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества красного цвета. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (8.6 г, 80%) в виде светло-сероватого порошка. МС (ИЭР) m/z: 283.0 $(M+H)^+$.

22F. Метил (4-(6-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)-3-нитрофенил)карбамат.

К прозрачному раствору 22A (1.16 г, 3.61 ммоль) в EtOH (38.4 мл) при комнатной температуре добавляли K_2CO_3 (0.748 г, 5.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем концентрировали с выходом остатка, который высушивали под вакуумом в течение 1 ч. К остатку затем добавляли THF (30 мл) с последующим добавлением суспензии 22E (1.121 г, 3.97 ммоль) в 8 мл THF по каплям через капельную воронку. Через 3 ч добавляли гидразин (0.567 мл, 18.05 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc, промывали 1н. HCl и концентрированным солевым раствором. Органический слой затем высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (0.48 г, 29%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 460.0 $(M+H)^+$.

22G. (S)-Метил (4-(6-(1-аминобут-3-ен-1-ил)-3-хлорпиридазин-4-ил)-3-нитрофенил)карбамат.

К раствору 22F (2.2 г, 4.79 ммоль) в MeOH (23.94 мл) добавляли HCl (4M в диоксане) (5.186 мл, 20.74 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь затем концентрировали с выходом коричневатого твердого вещества. К коричневатому твердому веществу добавляли ACN (23.94 мл) и треххлористый фосфорил (13.39 мл, 144 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали и высушивали под вакуумом в течение ночи. Сырую смесь затем охлаждали до 0°C с последующим добавлением 1н. HCl (20 мл) чтобы остановить реакцию. Смесь нейтрализовали 1н. NaOH и экстрагировали EtOAc (2×). Органические слои затем объединяли, промывали концентрированным солевым раствором, высушивали и концентрировали с получением коричневатого твердого вещества в качестве целевого продукта (1.03 г, 57%). МС (ИЭР) m/z: 377.9 $(M+H)^+$.

22H. Метил (4-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-3-хлорпиридазин-4-ил)-3-нитрофенил)карбамат.

К раствору 22G (1.03 г, 2.73 ммоль) в DCM (27.3 мл) при 0°C добавляли TEA (1.140 мл, 8.18 ммоль) и Boc_2O (0.760 мл, 3.27 ммоль). Реакцию затем перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Сырой продукт

концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выделением целевого продукта (414 мг, 36%) в виде пены оранжевого цвета. МС (ИЭР) m/z: 477.9 $(M+H)^+$.

22I. Метил (3-амино-4-(6-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-3-хлорпиридазин-4-ил)фенил)карбамат.

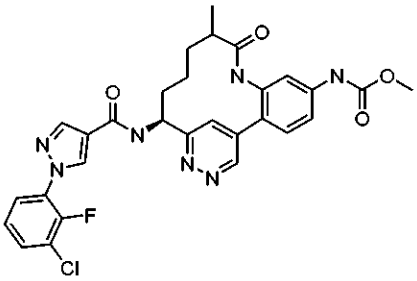
К смеси 22H (472 мг, 0.988 ммоль) и железного порошка (276 мг, 4.94 ммоль) в уксусной кислоте (7.407 мл) добавляли H_2O (2.469 мл) и нагревали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали, используя баню лед-H_2O, с последующей нейтрализацией 10н. NaOH (водный), и на конечной стадии применяли раствор концентрированного $NaHCO_3$, чтобы довести pH до 7-8. Реакционную смесь затем экстрагировали EtOAc (3×) и объединенные EtOAc слои дополнительно промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Очищенный продукт затем подвергали разделению с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием колонки CHIRALPAK® AD и смеси 40% изопропанол/60% гептан в качестве подвижной фазы. При элюировании наблюдались два пика, пик 1 обозначали как диастереомер A (22IA) и пик 2 обозначали как диастереомер B (22IB) (144 мг, 32%). МС (ИЭР) m/z: 447.8 $(M+H)^+$.

Пример 22. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16,17-триазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 22 получали таким же образом как пример 1 путем замены 1F на 22I с последующей заменой промежуточного соединения 2 на промежуточное соединение 14 на последней стадии присоединения. Связывающий реагент, используемый на последней стадии, представлял собой EDC/HOBt, и целевой продукт отделяли в виде гомохирального соединения.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9.56 (br. s., 1H), 9.22 (br. s., 1H), 7.82 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Гц, 4H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 5.81 (dd, J = 11.9, 2.8 Гц, 1H), 5.40 (dd, J = 12.3, 5.4 Гц, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 3.85 -3.74 (m, 4H), 2.90 - 2.48 (m, 2H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 1H), 1.56 - 1.20 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 0.67 (br. s., 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 592.1 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ (метод A) RT = 8.25 мин.

Пример 23. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16,17-триазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль (диастереомер A)

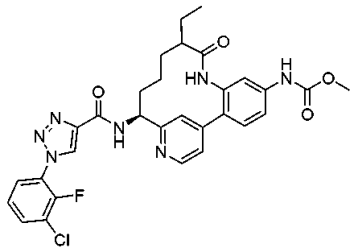


Пример 23. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16,17-триазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 23 получали таким же образом, как пример 22, путем замены 22IB на 22IA.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 9.67 (s, 1H), 9.43 (br. s., 1H), 8.75 - 8.70 (m, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 2H), 7.82 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 4H), 7.37 (td, J = 8.2, 1.5 Гц, 1H), 5.43 - 5.29 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 2.82 -2.69 (m, 1H), 2.26 - 2.00 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.66 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.50 (d, J = 11.8 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 592.0 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ (метод A) RT = 8.27 мин.

Пример 24. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-этил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



24A. Метил (4-(2-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)пиридин-4-ил)-3-((2-этилбут-3-еноил)амино)фенил)карбамат.

Соединение 24A получали, следуя методике, описанной для 21 путем замены 2-метилбут-3-еноевой кислоты на 2-этилбут-3-еноевую кислоту. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали 24A (0.412 г, 74%) в виде желтой пены. МС (ИЭР) m/z: 509.3 $(M+H)^+$.

24B. трет-Бутил метил ((4E,7S)-3-этил-2-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-8,12-(метан)-1,9-бензодиазациклотетрадецин-7,15-диил)бискарбамат (диастереомер A) и 24C. трет-Бутил метил ((4E,7S)-3-этил-2-оксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-8,12-(метан)-1,9-бензодиазациклотетрадецин-7,15-диил)бискарбамат (диастереомер B).

Соединения 24B и 24C получали, следуя методике, описанной для 1H, путем замены 1G на 24A. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали 24C (пик 1, характеризуется как диастереомер B) [0.05 г, 16%, МС (ИЭР) m/z: 481.2 $(M+H)^+$] и 24B (пик 2, характеризуется как диастереомер A) [0.03 г, 10%, МС (ИЭР) m/z: 481.2 $(M+H)^+$].

24D. трет-Бутил метил ((3R,7S)-3-этил-2-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-8,12-(метан)-1,9-бензодиазациклотетрадецин-7,15-диил)бискарбамат (диастереомер B).

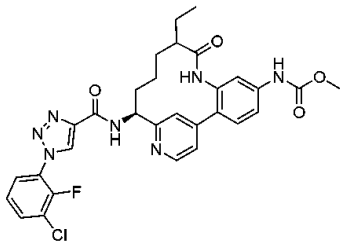
К дегазированному раствору 24C (0.05 г, 0.104 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 10% палладий-на-угле (0.011 г, 10.40 мкмоль). Реакционную смесь затем перемешивали в атмосфере баллонного H_2 в течение 72 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через слой CELITE®, прополаскивая MeOH и DCM. Фильтрат концентрировали с получением 24D (0.045 г, 90%) в виде коричневого твердого вещества. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z: 483.3 $(M+H)^+$.

Пример 24. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-этил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 24 (0.006 г, 49%, желтое твердое вещество) получали, следуя методикам, описанным на стадии 2M, путем замены 2L на 24D; с последующей стадией 2N, путем замены промежуточного соединения 11 на промежуточное соединение 1.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.91 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.76 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 8.26 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.93 (dd, J = 6.1, 1.7 Гц, 1H), 7.86 (ddd, J = 8.2, 6.7, 1.4 Гц, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.5 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5, 2.2 Гц, 1H), 7.45 (td, J = 8.3, 1.4 Гц, 1H), 5.40 (dd, J = 11.4, 5.9 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.73 - 1.46 (m, 3H), 1.36 -1.25 (m, 1H), 0.89 (t, J = 7.4 Гц, 3H), 0.70 - 0.59 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 606.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ (метод A) RT = 6.32 мин.

Пример 25. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-этил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль

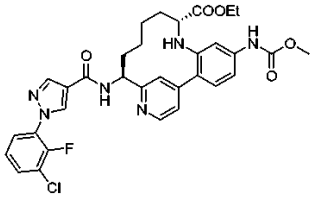


Пример 25. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-этил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 25 (0.013 г, 60%, желтое твердое вещество) получали, следуя методикам, описанным в примере 24, путем замены 24C (диастереомер B) на 24B (диастереомер A) на стадии 24D.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.87 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.87 (ddd, J = 8.1, 6.6, 1.5 Гц, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.62 - 7.51 (m, 4H), 7.45 (td, J = 8.2, 1.5 Гц, 1H), 5.29 (dd, J = 11.0, 5.0 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.22 - 2.04 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 3H), 1.61 - 1.38 (m, 3H), 1.03 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 0.91 - 0.78 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 606.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ (метод A) RT = 7.09 мин.

Пример 26. Этил (9R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-амидо]-5-[(метоксикарбонил)амино]-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-9-карбоксилат, 2 TFA соль



26A. Этил 2-((2-(2-((S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)пиридин-4-ил)-5-((метоксикарбонил)амино)фенил)амино)пент-4-еноат.

Смесь 2G (954 мг, 2.313 ммоль) и малеиновой кислоты (537 мг, 4.63 ммоль) в ACN (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона. К этой смеси затем добавляли этил 2-оксоацетат (0.458 мл, 2.313 ммоль) (50% в толуоле) и продолжали перемешивать в течение 5 мин. Далее к вышеуказанной смеси добавляли аллилтрибутилстаннан (0.860 мл, 2.78 ммоль) и продолжали перемешивать в течение ночи. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли EtOAc. Органический слой затем промывали 1н. раствором NaOH (2×) и высушивали над $MgSO_4$. Органический слой затем концентрировали под вакуумом с получением сырого продукта, кото-

рый очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (344 мг, 28%) в виде бледно-желтого масла. МС (ИЭР) m/z: 539.0 $(M+H)^+$.

26B. Этил (4E,7S)-7-((трет-бутоксикарбонил)амино)-15-((метоксикарбонил)амино)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-8,12-(метан)-1,9-бензодиазациклотетрадецин-2-карбоксилат.

Химию Граббса проводили, как описано ранее для 26A, с выходом целевого продукта (0.315 г, 47%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР) m/z: 510.9 $(M+H)^+$.

26C. Этил (2R,7S)-7-((трет-бутоксикарбонил)амино)-15-((метоксикарбонил)амино)-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-8,12-(метан)-1,9-бензодиазациклотетрадецин-2-карбоксилат.

Смесь 26B (315 мг, 0.617 ммоль), палладия(II)-на-угле (131 мг, 0.123 ммоль) (10% на угле), трифторуксусной кислоты (0.047 мл, 0.617 ммоль) и EtOH (7 мл) энергично перемешивали в атмосфере баллонного водорода в течение 4 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через слой CELITE® и растворитель удаляли под вакуумом с получением коричневого масла. Масло разбавляли EtOAc и промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 (2×). Объединенные органические вещества высушивали над $MgSO_4$ и затем концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 26Ca (132 мг, 42%, диастереомер A) в виде бледно-желтого масла и 26Cb, обозначенного как диастереомер B. МС (ИЭР) m/z: 513.1 $(M+H)^+$.

26D. Этил (2R,7S)-7-амино-15-((метоксикарбонил)амино)-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-8,12-(метан)-1,9-бензодиазациклотетрадецин-2-карбоксилат.

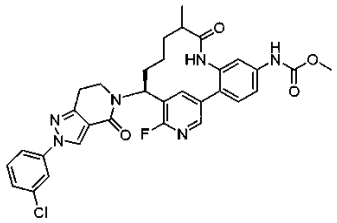
Смесь 26Ca (132 мг, 0.258 ммоль), HCl (1288 мкл, 5.15 ммоль) (4M в диоксане) и EtOAc (2 мл) перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение 4.5 ч удаляли растворитель под вакуумом с получением светло-коричневатого желтого твердого вещества в качестве целевого продукта (125 мг, 100%).

Пример 26. Этил (9R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-амидо]-5-[(метоксикарбонил)амино]-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-9-карбоксилат, 2 TFA соль (диастереомер A).

Смесь 1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (3.82 мг, 0.016 ммоль), HOBT (4.42 мг, 0.029 ммоль), EDC (5.53 мг, 0.029 ммоль) и DIEA (0.025 мл, 0.144 ммоль) в DMF (0.2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. К вышеуказанной смеси затем добавляли 26D (7 мг, 0.014 ммоль) и продолжали перемешивать в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выделением целевого продукта (4.2 мг, 33%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8.86 (br. s., 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 8.51 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (td, 1H, J=8, 2), 7.62 (dd, J = 6.0, 1.6 Гц, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.1, 6.7, 1.6 Гц, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 8), 7.30 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.22 (t (d, J =8.2, 1.6 Гц, 1H), 7.12 (dd, J = 8.2, 2.2 Гц, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.93 (d, J = 11.0 Гц, 1H), 2.08 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.29 (m, 4H), 0.97 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 0.20 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 635.1 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ (метод E) RT = 7.39 мин.

Пример 27. Метил N-[(14S)-14-[2-(3-хлорфенил)-4-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-c]пиридин-5-ил]-16-фтор-10-метил-9-оксо-8,17-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



27A. 2-(1-(3-Хлорфенил)-4-(((7S)-9-фтор-15-((метоксикарбонил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-8,12-(метан)-1,10-бензодиазациклотетрадецин-7-ил)карбамоил)-1H-пиразол-3-ил)этил метансульфонат.

К раствору примера 1 (0.01 г, 0.016 ммоль) в пиридине (0.274 мл, 3.39 ммоль) и DCM (0.5 мл) добавляли метан сульфонилхлорид (1.23 мкл, 0.016 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали и переносили на следующую стадию без дополнительной обработки или очистки. МС (ИЭР) m/z: 713.5 $(M+H)^+$.

27B. Метил ((7S)-7-(((3-(2-хлорэтил)-1-(3-хлорфенил)-1H-пиразол-4-ил)карбонил)амино)-9-фтор-3-метил-2-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1H-8,12-(метан)-1,10-бензодиазациклотетрадецин-15-ил)карбамат.

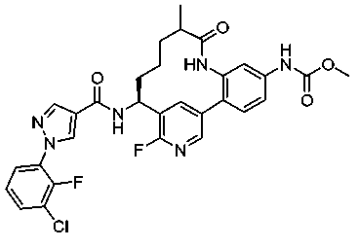
Сырой продукт со стадии 27A (0.014 г, 0.020 ммоль) растворяли в DCM (1 мл) и переносили в герметично закрывающуюся пробирку, где выпаривали DCM. К полученному твердому веществу затем добавляли DIEA (0.2 мл) и толуол (1 мл). Реакционную колбу герметично закрывали и нагревали до 110°C в течение 18 ч. ЖХ-МС анализ аликвоты показал отсутствие циклизованного продукта, но наблюдался только хлорэтиловый продукт. МС (ИЭР) m/z: 653.4 $(M+H)^+$.

Пример 27. Метил N-[(14S)-14-[2-(3-хлорфенил)-4-оксо-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-c]пиридин-5-ил]-16-фтор-10-метил-9-оксо-8,17-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

NaH (0.147 мг, 6.12 мкмоль) добавляли к THF раствору 27B (4 мг, 6.12 мкмоль) и к смеси добавляли избыток NaI и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь быстро охлаждали H_2O (0.1 мл), концентрировали и очищали непосредственно с помощью обращено-фазовой ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.61 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 9.3, 2.1 Гц, 1H), 8.23 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.35(dd, 1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 3.77(m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), (d, J = 6.9 Гц, 3H), 1.05(m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 617.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ (метод B) RT = 11.7 мин.

Пример 28/ Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-амидо]-16-фтор-10-метил-9-оксо-8,17-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль

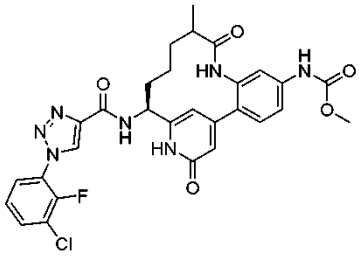


Пример 28. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-амидо]-16-фтор-10-метил-9-оксо-8,17-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 28 получали таким же образом, как пример 1, применяя 1Ib и замещая промежуточное соединение 9 на промежуточное соединение 2.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9.47 (s, 1H), 8.75 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05-8.18 (m, 2H), 7.81 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.2, 6.7, 1.4 Гц, 1H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.35 (td, J= 8.3, 1.7 Гц, 1H), 5.18-5.31 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.55-2.68 (m, 1H), 2.09-2.23 (m, 1H), 1.94-2.09 (m, 1H), 1.71-1.87 (m, 1H), 1.51-1.63 (m, 1H), 1.29-1.43 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.9 Гц, 4H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 609.0 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 9.71 мин (метод A).

Пример 29. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9,17-диоксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,15(19)-пентаен-5-ил]карбамат



29A. Метил 4-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-нитробензоат.

К раствору метил 4-формил-3-нитробензоата (9.0 г, 43.0 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли этиленгликоль (7.20 мл, 129 ммоль) с последующим добавлением p-TsOH (0.409 г, 2.152 ммоль) и реакционную смесь нагревали при температуры кипения с азеотропным удалением H_2O, используя насадку Дина-Старка в течение 4 ч. Реакционную смесь затем охлаждали и разбавляли DCM. Слои DCM затем промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали с выходом остатка. Остаток растворяли в минимальном количестве DCM и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (8.53 г, 78%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.00 (dt, J = 3.8, 1.9 Гц, 2H), 3.94 (dt, J = 3.8, 1.9 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H) ppm.

29B. 4-(1,3-Диоксолан-2-ил)-3-нитробензойная кислота.

Гидроксид лития моногидрат (5.67 г, 135 ммоль) добавляли к раствору 29A (11.4 г, 45.0 ммоль) в THF (120 мл), MeOH (120 мл) и H_2O (40.0 мл). Вышеуказанную смесь затем нагревали до 50°C. Через 1 ч нагревание снижали до комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение ночи. К реакционной смеси затем добавляли H_2O (50 мл) и органические вещества концентрировали. Оставшийся водный слой подкисляли 1.0н. раствором HCl для осаждения твердых веществ. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали H_2O и высушивали под вакуумом в течение ночи.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 13.68 (br. s., 1H), 8.36 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.25 (dd, J = 8.1, 1.3 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 4H) ppm.

29C. Метил (4-(1,3-диоксолан-2-ил)-3-нитрофенил)карбамат.

К раствору 29B (6.77 г, 28.3 ммоль) в THF (100 мл) добавляли TEA (7.89 мл, 56.6 ммоль) по каплям в THF (25 мл) при -5°C на бане лед/соль. Температуру поддерживали на уровне -5°C и раствор этилхлорформата (3.25 мл, 34.0 ммоль) в THF (30 мл) добавляли по каплям на протяжении 10 мин. После перемешивания в течение дополнительных 30 мин добавляли по каплям холодный раствор азида натрия (3.68 г, 56.6 ммоль) в H_2O (12.5 мл). После перемешивания в течение дополнительного 1 ч реакционную смесь концентрировали под вакуумом (без нагревания). Маслянистый остаток растворяли в Et_2O (100 мл), промывали H_2O, концентрированным солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали (без нагревания) с получением ацил азида. Этот материал растворяли в толуоле (100 мл) и нагревали до 110°C. Через 1 ч температуру снижали до 80°C, добавляли MeOH (60 мл) и продолжали нагревание в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (5.01 г, 66%) в виде янтарного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10.21 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 4H), 3.69 (s, 3H) ppm.

29D. Метил (4-формил-3-нитрофенил)карбамат.

29C (5.00 г, 18.64 ммоль) добавляли к раствору TFA (27 мл) и H_2O (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч реакционную смесь концентрировали и остаток разделяли между H_2O и EtOAc. Органический слой затем промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением светло-желтого твердого вещества в качестве целевого продукта (3.83 г, 92%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H) ppm.

29E. (S)-трет-Бутил 1-(диметоксифосфорил)-2-оксогекс-5-ен-3-илкарбамат.

К раствору диметил метилфосфоната (13.98 мл, 131 ммоль) в THF (87 мл) при -78°C медленно добавляли n-BuLi (82 мл, 131 ммоль). После завершения добавления реакцию перемешивали в течение 40 мин и затем медленно добавляли раствор (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)пент-4-еноата (6.0 г, 26.2 ммоль) в THF (30 мл). Продолжали перемешивать в течение еще 40 мин при -78°C. Реакционную смесь затем быстро охлаждали добавлением H_2O (2.357 мл, 131 ммоль). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали 1 M HCl, насыщенным раствором $NaHCO_3$, концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением прозрачного масла. Сырой продукт окончательно очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (7.46 г, 89%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР) m/z: 343.9 $(M+Na)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 5.63 - 5.76 (1H, m), 5.08 - 5.17 (2H, m), 4.33 - 4.43 (1H, m), 3.80 (3H, d, J = 2.20 Гц), 3.77 (3H, d, J = 2.20 Гц), 3.28 - 3.37 (1H, m), 3.05 - 3.16 (1H, m), 2.58 - 2.69 (1H, m), 2.42 (1H, dt, J = 14.58, 7.29 Гц), 1.43 (9H, s) ppm.

29F. Метил (4-((1E,4S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-оксогепта-1,6-диен-1-ил)-3-нитрофенил) карбамат.

К энергично перемешиваемому раствору 29E (4.47 г, 13.92 ммоль) и 29D (2.6 г, 11.60 ммоль) в THF (безводный) (115 мл) и EtOH (абсолютный) (1.148 мл) в атмосфере азота добавляли порциями K_2CO_3 (безводный) (2.56 г, 18.56 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем смесь нагревали при 55°C. Реакционную смесь затем фильтровали с использованием EtOAc и фильтрат выпаривали до остатка, который растворяли в небольшом количестве метиленхлорида и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой с получением целевого продукта (4.38 г, 90%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 420.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.02 (d, J = 15.9 Гц, 1H), 5.77 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.7 Гц, 1H), 5.16 - 5.01 (m, 2H), 4.32 (td, J = 8.5, 4.9 Гц, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.34 -2.23 (m, 1H), 1.36 (s, 9H) ppm.

29G. Метил (4-(6-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-3-нитрофенил)карбамат.

К раствору 29F (3.0 г, 7.15 ммоль) и 1-(2-этокси-2-оксоэтил)пиридина бромида (1.189 г, 7.15 ммоль) в EtOH (130 мл) добавляли порциями ацетат аммония (11.03 г, 143 ммоль). Через 15 мин смесь перемешивали при 75°C. Реакционную смесь затем концентрировали и растворяли в EtOAc. Органический слой затем промывали 1.0н. HCl, H_2O, насыщенным раствором бикарбоната натрия и окончательно концентрированным солевым раствором. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с выходом остатка, который очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой с выделением целевого продукта (2.2 г, 67%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 459.3 $(M+H)^+$.

29H. Метил (3-амино-4-(6-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)фенил)карбамат.

К раствору 29G (2.9 г, 6.33 ммоль) в MeOH (120 мл) добавляли хлорид аммония (0.677 г, 12.65

ммоль) и цинк (4.14 г, 63.3 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем при 65°C в течение ночи. Суспензию фильтровали горячей через пробку CELITE® и отфильтрованный осадок промывали горячим MeOH. Фильтрат концентрировали и высушивали под вакуумом с получением желтовато-коричневого твердого вещества. Этот остаток повторно растворяли в EtOAc (с 10% MeOH), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и концентрированным солевым раствором. Органический слой затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт затем подвергали хиральному разделению с использованием хиральной AD-H 21×250 мм, применяя смесь 35% (50/50 EtOH, i-PrOH и 0.1% DEA) и 65% CO_2 с расходом 70 мл/мин и 150 бар при 40°C. Каждый отделенный энантиомер концентрировали отдельно, и полученное в результате твердое вещество помещали под вакуум в течение ночи. Аналитические данные соответствовали целевому продукту (1.12 г, 41%, 29Ha). МС (ИЭР) m/z: 429.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР: (400 МГц, MeOD) δ 7.03 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 6.79 (dd, J = 8.3, 2.0 Гц, 1H), 6.48 (d, J = 5.6 Гц, 2H), 5.91 - 5.74 (m, 1H), 5.22 - 5.09 (m, 2H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.55 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 2.53 - 2.43 (m, 1H), 1.45 (br. s., 9H) ppm. Другой изомер (29Hb) также выделяли отдельно.

29I. Метил (4-(6-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-3-((2-метилбут-3-еноил)амино)фенил)карбамат.

Изобутил хлорформат (0.956 г, 7.00 ммоль) добавляли к 2-метилбут-3-еноевой кислоте (0.701 г, 7.00 ммоль) и 4-метилморфолину (0.770 мл, 7.00 ммоль) в THF (33.3 мл) при 0°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 3 ч. Полученные в результате твердые вещества отфильтровывали и фильтрат использовали непосредственно на следующей стадии. В круглодонную колбу, содержащую смесь ангидрида, 29H (0.200 г, 0.467 ммоль) и 4-метилморфолина (0.770 мл, 7.00 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли порциями (1 мл) каждые 10 мин на протяжении 1 ч. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре. Через 3 дня реакционную смесь разделяли между EtOAc и 1.0 NaOH (20 мл). Органический слой промывали 1.0н. NaOH, H_2O, 1.0н. раствором HCl, H_2O и концентрированным солевым раствором. Органический слой высушивали, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт снова растворяли в THF (20 мл) и обрабатывали NaOH (10 мл, 10.00 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали и очищали с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением целевого продукта (0.09 г, 38%). МС (ИЭР) m/z: 511.4 $(M+H)^+$.

29J. трет-Бутил метил ((7S)-3-метил-2,10-диоксо-2,3,4,5,6,7,9,10-октагидро-1H-12,8-(метан)-1,9-бензодиазациклотетрадецин-7,15-диил)бискарбамат.

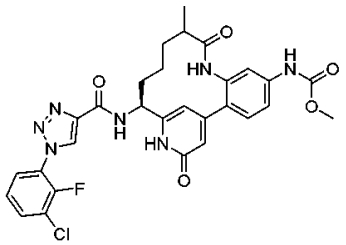
Раствор 29I (90 мг, 0.176 ммоль) в DCE (безводный) (9793 мкл) в ампуле микроволновой печи дегазировали в течение 15 мин. К этому раствору затем добавляли трициклогексилфосфин[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-4,5-дигидроимидазол-2-илиден][бензилидин]рутения(IV) дихлорид (60.0 мг, 0.071 ммоль) и смесь нагревали до 120°C в течение 30 мин в условиях микроволн. Реакционную смесь затем концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ. Фракции для диастереомера 29J1 (минорный; пик 1; более полярный, RT (путем ACN преп.) = 3.776 мин) и диастереомера 29J2 (основной; пик 2; менее полярный, RT (путем ACN преп.) = 3.978 мин) концентрировали. Восстановленные 29J1 (8.2 мг, 19%) и 29J2 (14.8 мг, 35%) после макроциклизации по Граббсу. Каждый диастереомер подвергали восстановлению в присутствии PtO_2 путем растворения в EtOH (10 мл) в двух отдельных гидрированных сосудах, каждый обрабатывали равным количеством оксида платины(IV) (12.01 мг, 0.053 ммоль) и обрабатывали газообразным водородом (55 psi) в течение ночи. Реакционные смеси фильтровали, концентрировали и переносили далее на следующую реакцию без дополнительной очистки. Окончательные насыщенные аналоги 29J3 (8.4 мг, 20%) и 29J4 (13.8 мг, 32%) восстанавливали в виде коричневой пленки. МС (ИЭР) m/z: 485.3 $(M+H)^+$ для обоих диастереомеров.

Пример 29. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9,17-диоксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,15(19)-пентаен-5-ил]карбамат.

Пример 21 получали по такой же методике, как и пример 1 снятием Boc-защиты с 29J4 с последующим T3P связыванием с применением свободного амина и промежуточного соединения 1. Сырую реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.88 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.86 (ddd, J = 8.1, 6.6, 1.5 Гц, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 4H), 6.67 (d, J=1.1 Гц, 1H), 6.52 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 5.17 (dd, J = 10.7, 6.6 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.79 (d, J = 5.5 Гц, 1H), 2.05 -1.94 (m, 2H), 1.79 - 1.58 (m, 3H), 1.37 - 1.25 (m, 1H), 1.11 - 1.05 (m, 3H), 1.04 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.96 - 0.88 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 608.4 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ (метод A) RT = 6.27 мин.

Пример 30. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9,17-диоксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,15(19)-пентаен-5-ил]карбамат

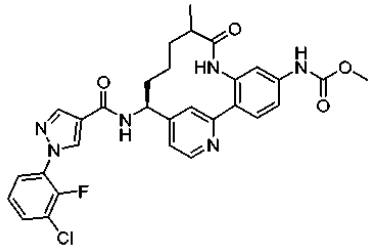


Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9,17-диоксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,15(19)-пентаен-5-ил]карбамат.

Пример 30 получали по такой же методике, как и пример 29 путем замены 29J4 на 29J3.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.90 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.88 (ddd, J = 8.3, 6.6, 1.7 Гц, 2H), 7.76 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.5 Гц, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 5H), 6.57 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 10.6, 6.2 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.58 -1.49 (m, 1H), 1.39 - 1.32 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 3H), 1.21 - 1.04 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 608.4 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ (метод A) RT = 6.23 мин.

Пример 31. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,18-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль

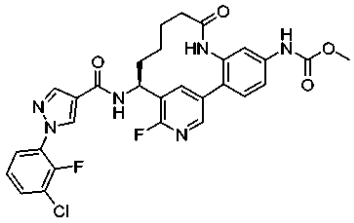


Пример 31. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,18-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 31 получали по такой же методике, как и пример 2, путем замены 4-бромпиколинальдегида на 2-бромизоникотинальдегид и заменяя промежуточное соединение 11 на промежуточное соединение 2. Кроме того, хлорид кислоты применяли на стадии 2H вместо кислоты на стадии связывания. К сожалению, в случае примера 31 хиральное разделение не было достигнуто, как с примером 1 на стадии II, и, следовательно, конечное соединение представляло собой диастереомерную смесь.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3CN) δ 8.60 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.7 Гц, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.23 (td, J = 8.2, 1.5 Гц, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.64, 3.66 (2s, 3H), 2.55 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 1.33 (m, 5H), 1.08 (d, J = 6.9 Гц, 0.3H), 0.81 (d, J = 6.9 Гц, 2.7H), 0.49 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 591.1 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ (метод E) RT = 6.00 мин.

Пример 32. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-амидо]-16-фтор-9-оксо-8,17-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль

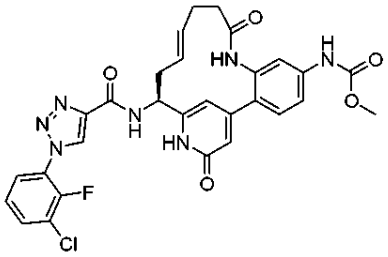


Пример 32. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-амидо]-16-фтор-9-оксо-8,17-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 32 получали таким же образом, как пример 21, с применением 1F вместо того, чтобы начинать с 21A.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.68 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.07 (dd, J = 9.4, 2.2 Гц, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.2, 6.7, 1.7 Гц, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.36 (td, J = 8.2, 1.5 Гц, 1H), 5.23 (dd, J = 11.0, 5.5 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.39-2.55 (m, 1H), 2.08-2.23 (m, 1H), 1.94-2.08 (m, 2H), 1.60-1.84 (m, 2H), 1.35-1.50 (m, 1H), 0.99-1.21 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 594.9 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 9.18 мин (метод A).

Пример 33. Метил N-[(12E,15S)-15-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-9,18-диоксо-8,17-диазатрицикло[14.3.1.$0^{2,7}$]икоса-1(19),2,4,6,12,16(20)-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



33A. Метил (4-(6-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-3-(пент-4-еноиламино)фенил)карбамат.

К раствору 29H (115.4 мг, 0.269 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли пиридин (0.109 мл, 1.347 ммоль). Колбу помещали в атмосферу азота и смесь охлаждали до 0°C. К этой смеси затем добавляли пент-4-еноил хлорид (0.104 мл, 0.943 ммоль), смесь перемешивали в течение 10 мин при этой же температуре и реакционную смесь медленно оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате желтый остаток переносили в THF и 1н. NaOH (5:2, 7 мл) и перемешивали при 30°C в течение 1.5 ч для осуществления гидролиза о-ацилированного промежуточного соединения до целевого продукта. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и добавляли 1н. HCl, чтобы довести pH до значения 5-6, и две фазы разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×) и объединенные органические вещества промывали концентрированным солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали до остатка. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (97 мг, 70%) в виде рыжеватого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 511.1 $(M+H)^+$.

33B. трет-Бутил метил ((5E,8S)-2,11-диоксо-1,2,3,4,7,8,10,11-октагидро-13,9-(метан)-1,10-бензодиазациклопентадецин-8,16-диил)бискарбамат.

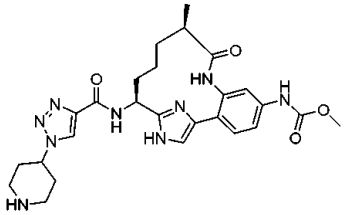
В сосуд для микроволновой печи загружали 33A (96.6 мг, 0.189 ммоль) и трициклогексилфосфин [1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-4,5-дигидро имидазол-2-илиден][бензилидин]рутений(IV) дихлорид (64.4 мг, 0.076 ммоль). Затем сосуд закрывали, продували аргоном и добавляли DCE (безводный - дегазированный) (10 мл). Реакционную смесь затем нагревали до 120°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и промывали насыщенным $NaHCO_3$ с последующим добавлением концентрированного солевого раствора. Органические слои затем высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали с получением темного твердого вещества. Сырой продукт затем очищали с применением обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (24 мг, 26%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 483.0 $(M+H)^+$.

Пример 33. Метил N-[(12E,15S)-15-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-9,18-диоксо-8,17-диазатрицикло[14.3.1.$0^{2,7}$]икоса-1(19),2,4,6,12,16(20)-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

В круглодонную колбу, содержащую 33B (4.1 мг, 8.50 мкмоль), добавляли HCl (4M в диоксане) (2 мл, 8.00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре окружающей среды. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали и сырой продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. К раствору продукта со снятой Boc-защитой (3.59 мг, 8.57 мкмоль) и DIEA (0.015 мл, 0.086 ммоль) в DMF (безводный) (1.5 мл) в атмосфере азота добавляли промежуточное соединение 1 (2.485 мг, 10.28 мкмоль) с последующим добавлением T_3P (7.65 мкл, 0.013 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при температуре окружающей среды. Через 20 мин реакционную смесь разбавляли MeOH до 2 мл и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом конечного целевого продукта (2.4 мг, 43%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.85 (d, J= 2.2 Гц, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 6.40 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 6.23 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 5.56 -5.49 (m, 2H), 5.03 - 4.97 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.69 - 2.60 (m, 3H), 2.51 - 2.38 (m, 5H). МС (ИЭР) m/z: 606.0 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 8.75 мин.

Пример 34. Метил N-[(10R,14S)-10-метил-9-оксо-14-[1-(пиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, бис TFA соль



34A. (S)-2-(4-(Метоксикарбониламино)-2-нитрофенил)-2-оксоэтил 2-(трет-бутоксикарбониламино) пент-4-еноат.

К прозрачному бесцветному раствору (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пент-4-еноевой кислоты (2.91 г, 13.50 ммоль) в DMF (33.7 мл) добавляли гидрокарбонат калия (1.622 г, 16.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре и затем охлаждали до 0°C. К полученной выше реакционной смеси добавляли по каплям раствор промежуточного соединения 16 (4.28 г, 13.50 ммоль) в DMF (33.7 мл) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали при комнатной температуре. Через 18 ч реакцию охлаждали до 0°C и выливали в ледяную воду. Водный слой затем экстрагировали EtOAc (3×) и объединенные органические слои промывали H_2O и концентрированным солевым раствором. Органический слой затем высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с выходом (S)-2-(4-(метоксикарбониламино)-2-нитрофенил)-2-оксоэтил 2-(трет-бутоксикарбониламино)пент-4-еноата в виде желтой пены (6.09 г, 100%). МС (ИЭР) m/z: 450.5 $(M-H)^+$.

34B. Метил (4-(2-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-1H-имидазол-5-ил)-3-нитрофенил)карбамат.

В 1000-мл круглодонную колбу, содержащую 34A (6.09 г, 13.49 ммоль), добавляли ксилен (135 мл) и вышеуказанную смесь подвергали воздействию ультразвука с получением прозрачного желтого раствора. К этому раствору затем добавляли ацетат аммония (10.40 г, 135 ммоль) и колбу оснащали насадкой Дина-Старка и обратным холодильником. Реакцию нагревали до 110°C в течение 2 ч и затем температуру повышали до 140°C в течение 2 ч. После перемещивания в общей сложности в течение 4 ч реакцию останавливали и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2×) и концентрированным солевым раствором. Органический слой затем высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с выходом коричневой смолы, которую очищали с помощью хроматографии на силикагеле до отделения коричневой пены в качестве целевого продукта (0.91 г, 16%). МС (ИЭР) m/z: 432.5 $(M+H)^+$.

34C. Метил (4-(2-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-1-((2-(триметилсилил) этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)-3-нитрофенил)карбамат.

В высушенную на пламени 25 мл круглодонную колбу загружали NaH (0.092 г, 2.295 ммоль) и затем добавляли THF (4.17 мл) с получением серой суспензии. Полученную выше суспензию затем охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям прозрачный желтый раствор 34B (0.9 г, 2.086 ммоль) в THF (4.17 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 0.5 ч. Желтую суспензию снова охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям SEM-Cl (0.370 мл, 2.086 ммоль). Полученную в результате мутную реакционную смесь перемешивали при 0°C. Через 1 ч реакцию останавливали путем быстрого охлаждения насыщенным NH_4Cl с последующим разбавлением EtOAc. Слои затем разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным $NaHCO_3$, концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до получения желтого масла, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта в виде желтой пены (0.424 г, 36%). МС (ИЭР) m/z: 562.0 $(M+H)^+$. Исследование NOE ID подтвердило региоизомерное положение SEM в имидазольном кольце.

34D. (S)-Метил 4-(2-(1-Boc-аминобут-3-енил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)-3-аминофенилкарбамат.

К раствору 34C (0.424 г, 0.755 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли цинк (0.494 г, 7.55 ммоль) и хлорид аммония (0.404 г, 7.55 ммоль). Смесь затем перемешивали при 60°C в герметично закрытой пробирке. Через 4 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и желтую суспензию разбавляли DCM и промывали H_2O. Водный слой экстрагировали 15% IPA в $CHCl_3$. Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением оранжевого твердого вещества в качестве целевого продукта (0.31 г, 77%). МС (ИЭР) m/z: 532.4 $(M+H)^+$.

34E. Метил (4-(2-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-1-((2-(триметилсилил) этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)-3-((трифторацетил)амино)фенил)карбамат.

Раствор 34D (10.2 г, 19.18 ммоль) и TEA (3.19 мл, 23.02 ммоль) в EtOAc (50 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. К этому раствору добавляли 2,2,2-трифторангидрид уксусной кислоты (2.97 мл, 21.10 ммоль) по каплям через шприцевой насос. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение следующих 30 мин при 0°C. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc, промывали H_2O, концентрированным солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$.

Сырой продукт затем фильтровали для удаления твердых веществ и органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (10.69 г, 89%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 627.9 $(M+H)^+$.

34F. (6S,E)-Бензил 6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-(4-(4-((метоксикарбонил)амино)-2-(2,2,2-трифторацетамидо)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилгекс-3-еноат.

К раствору 34E (3.3 г, 5.26 ммоль) и промежуточного соединения 17 (5.91 г, 31.1 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли pTsOH (0.905 г, 5.26 ммоль). Полученный раствор затем барботировали аргоном в течение

30 мин. Реакционную смесь герметично закрывали, нагревали до 40°C в атмосфере аргона в течение 10 мин и добавляли по каплям катализатор Граббса II поколения (1.5 г, 1.767 ммоль) в 20 мл дегазированного аргоном DCM с помощью шприцевого насоса на протяжении 3 ч, в то же время поддерживая температуру реакции 40°C. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь промывали концентрированным NaHCO (водный) и концентрированным солевым раствором. Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (1.93 г, 46%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 790.4 $(M+H)^+$.

34G. (6S)-6-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-6-(4-(4-((метоксикарбонил)амино)-2-(2,2,2-трифторацетамидо)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)-2-метилкапроновая кислота.

Раствор 34F (1.76 г, 2.228 ммоль) в MeOH (40 мл) вакуумировали и наполняли аргоном. К этому раствору в атмосфере аргона добавляли палладий-на-угле (10%) (500 мг, 0.470 ммоль), вакуумировали и наполняли газообразным H_2 (3×). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере баллонного H_2. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь фильтровали через CELITE®. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выделением целевого продукта (1.23 г, 79%) в виде бежевого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 702.1 $(M+H)^+$.

34H. (6S)-6-(4-(2-Амино-4-((метоксикарбонил)амино)фенил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилкапроновая кислота.

К раствору 34G (1.656 г, 2.360 ммоль) в MeOH (14 мл) добавляли LiOH (2н. водный) (7 мл, 14.00 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 60°C. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали на бане лед/вода, добавляли 1н. HCl (водный), чтобы довести значение pH до 6. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×60 мл). Объединенные слои EtOAc промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с выходом целевого продукта (1.43 г, 100%) в виде сероватого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 606.3 $(M+H)^+$.

34I. трет-Бутил метил ((3R,7S)-3-метил-2-оксо-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,3,4,5,6,7,9-октагидро-11,8-(азено)-1,9-бензодиазациклотридецин-7,14-диил)бискарбамат.

К смеси BOP (1141 мг, 2.58 ммоль), DMAP (529 мг, 4.33 ммоль) и DIEA (1.261 мл, 7.22 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли 34H (625 мг, 1.032 ммоль) в DMF (5 мл) по каплям с помощью шприцевого насоса. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, затем переносили в герметично закрытый сосуд. Реакцию нагревали при 50°C в течение 48 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали до небольшого объема и к остатку добавляли EtOAc. Слой EtOAc промывали 10% раствором LiCl для удаления DMF и органические слои высушивали над $MgSO_4$. Органический слой затем концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с последующей обращенно-фазовой ВЭЖХ. ВЭЖХ показала два основных пика, первый пик был идентифицирован в качестве целевого продукта (второй пик представлял собой другой изомер) на основании предыдущих рентгеновских исследований и стереохимия определялась на основании предыдущих соединений. Выделяли 132 мг (22%) целевого продукта в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 588.1 $(M+H)^+$.

34J. Метил ((3R,7S)-7-амино-3-метил-2-оксо-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,3,4,5,6,7,9-октагидро-11,8-(азено)-1,9-бензодиазациклотридецин-14-ил)карбамат.

К раствору 34I (120 мг, 0.204 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TFA (0.8 мл, 10.38 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию быстро охлаждали концентрированным водным раствором Na_2CO_3 с последующим экстрагированием DCM и EtOAc. Органические слои промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом с выходом целевого продукта (71 мг, 71%) в виде желтой смолы. МС (ИЭР) m/z: 488.3 $(M+H)^+$.

Пример 34. Метил N-[(10R,14S)-10-метил-9-оксо-14-[1-(пиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, бис TFA соль.

К раствору 34J (23 мг, 0.047 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 1-[1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту (15.37 мг, 0.052 ммоль), EDC (18.08 мг, 0.094 ммоль), HOBT (14.45 мг, 0.094 ммоль) и TEA (0.066 мл, 0.472 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением Boc-защищенного продукта (29 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. К полученному белому твердому веществу (29.2 мг, 0.033 ммоль) во флаконе добавляли HCl (4н. в диоксане) (0.8 мл, 3.20 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Сырой продукт затем подвергали очистке с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (22 мг, 81%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 5.38 (dd, J = 10.4, 6.8 Гц, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.51 - 2.19 (m, 4H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.84-1.51 (m, 3H), 1.03 (d, J = 7.1 Гц, 3H), 0.70 (d, J = 12.1 Гц,

1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 536.4 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.02 мин (метод А).

Следующие примеры в табл. 3 получали с использованием такой же методики, которая показана в примере 34. Кислоты, применяемые на заключительной стадии, представляют собой такие, как указано в таблице ниже, в разделе "Промежуточное соединение". Могут быть использованы различные реагенты связывания, за исключением тех, которые описаны в примере 34, таких как BOP, PyBop, EDC/HOBt, HATU или T3P. Снятие защиты Boc и SEM выполняли перед окончательным связыванием в отличие от примера 34, где только одна группа Boc была удалена на стадии 34J.

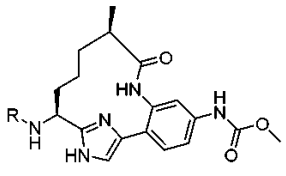
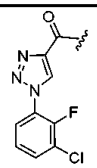
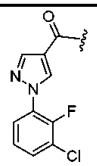
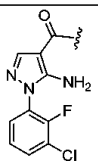
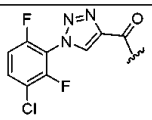
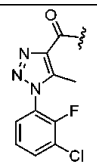
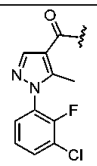
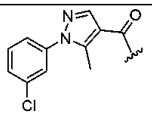


Таблица 3

Пример #	Стереохимия	R	M+H	RT, мин Метод А
35	Гомохиральное		581.0	6.74
36	Гомохиральное		580.2	6.79
37	Гомохиральное		595.3	5.81
38	Гомохиральное		599.1	6.99
39	Гомохиральное		595.3	5.68
40	Гомохиральное		594.4	5.59
41	Гомохиральное		576.3	5.54

Следующие примеры в табл. 4 получали с использованием такой же методики, которая показана в примере 34, используя второй изомер на стадии 34I. Кислоты, применяемые на заключительной стадии, представляют собой такие, как указано в таблице ниже, в разделе "Промежуточное соединение". Могут быть использованы различные реагенты сочетания, за исключением тех, которые описаны в примере 34, такие как BOP, PyBop, EDC/HOBt, HATU или T3P. Снятие защиты Boc и SEM выполняли перед окончательным связыванием в отличие от примера 34, где только одна группа Boc была удалена на стадии 34J.

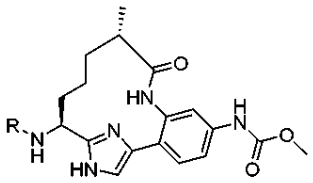
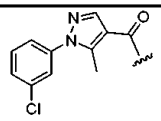
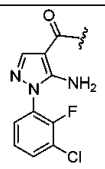
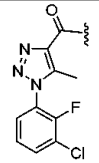
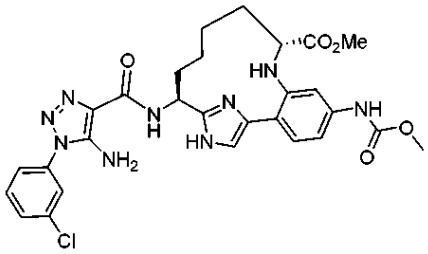


Таблица 4

Пример #	Стереохимия	R (используемая кислота)	M+H	RT, мин Метод A
42	Гомохиральное		576.3	6.15
43	Гомохиральное		595.2	5.08
44	Гомохиральное		595.2	5.64

Пример 45. Метил (9R,14S)-14-[5-амино-1-(3-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-5-[(метоксикарбонил)амино]-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-9-карбоксилат, TFA соль



45A. Метил (3-бром-4-(2-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)карбамат.

45A получали, следуя методикам, описанным на стадии 34A, путем замены промежуточного соединения 16 на промежуточное соединение 18; с последующими стадиями 34B и 34C. МС (ИЭР) m/z: 597.1 $(M+2+H)^+$.

45B. (R)-2-(2-(2-((S)-1-(трет-Бутоксикарбониламино)бут-3-енил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)-5-(метоксикарбониламино)фениламино)пент-4-еноевая кислота.

К смеси 45A (2 г, 3.36 ммоль), иодида меди(I) (0.064 г, 0.336 ммоль) и K_2CO_3 (1.160 г, 8.39 ммоль) герметично закрытой пробирке добавляли (R)-2-аминопент-4-еноевую кислоту (0.464 г, 4.03 ммоль) и DMCO (6.72 мл). Реакционную смесь вакуумировали и три раза снова заполняли аргоном, затем закрывали и нагревали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc и H_2O. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением сырого остатка. Добавляли небольшое количество DCM (~5 мл) с получением коричневого раствора с последующим добавлением гексанов (~300 мл) с получением желтой суспензии, которую фильтровали. Твердое вещество прополаскивали гексаном и высушивали на воздухе с выходом целевого продукта в виде желтого твердого вещества (1.8 г, 85%). МС (ИЭР) m/z: 630.4 $(M+H)^+$.

45C. (R)-Метил 2-(2-(2-((S)-1-(трет-бутоксикарбониламино)бут-3-енил)-1-((2-(триметилсилил) этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)-5-(метоксикарбониламино)фениламино)пент-4-еноат.

К раствору 45B (1.8 г, 2.86 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли K_2CO_3 (0.395 г, 2.86 ммоль) и MeI (0.179 мл, 2.86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 20 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc и H_2O. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали H_2O и концентрированным солевым раствором. Органический слой затем высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали.

Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением коричневой

пены в качестве целевого продукта (0.58 г, 32%). МС (ИЭР) m/z: 644.3 $(M+H)^+$.

45D. Метил (2R,7S)-7-((трет-бутоксикарбонил)амино)-14-((метоксикарбонил)амино)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,3,4,5,6,7,9-октагидро-11,8-(азено)-1,9-бензодиазациклотридецин-2-карбоксилат.

Раствор 45C (0.58 г, 0.901 ммоль) и катализатор Граббса (II) (0.306 г, 0.360 ммоль) в DCE (22.52 мл) нагревали при 120°C в условиях микроволн в течение 20 мин и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и затем промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и концентрированным солевым раствором. Органический слой затем высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением желтого твердого вещества в качестве целевого продукта (0.128 г, 23%). МС (ИЭР) m/z: 616.4 $(M+H)^+$.

45E. Метил (2R,7S)-7-((трет-бутоксикарбонил)амино)-14-((метоксикарбонил)амино)-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,3,4,5,6,7,9-октагидро-11,8-(азено)-1,9-бензодиазациклотридецин-2-карбоксилат.

К раствору 45D (0.128 г, 0.208 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавляли TFA (0.032 мл, 0.416 ммоль) и 10% палладий-на-угле (0.022 г, 0.021 ммоль). Водород барботировали через реакционную смесь в течение 5 мин и реакцию перемешивали в атмосфере баллонного H_2. Через 17 ч к реакционной смеси добавляли EtOH (1 мл) и реакцию фильтровали через 0.45 мкМ GMF-фильтр, прополаскивая MeOH (фильтровали дважды) и концентрировали. Сырой продукт затем очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ и выделяли целевой продукт в виде твердого вещества (0.113 г, 64%). МС (ИЭР) m/z: 618.4 $(M+H)^+$.

Пример 45. Метил (9R,14S)-14-[5-амино-1-(3-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-5-[(метоксикарбонил)амино]-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-9-карбоксилат, TFA соль.

В круглодонную колбу загружали 45E (0.01 г, 0.016 ммоль) с последующим добавлением HCl (4н. в диоксане) (2 мл) и реакционную смесь нагревали при 50°C с небольшим количеством цистеина в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали до твердой массы. В отдельной колбе к промежуточному соединению 8 (3.86 мг, 0.016 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли реагент Вильсмейера (0.1 мл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученный выше высушенный макролид со снятой защитой перемешивали в DCM (1 мл) и к нему добавляли через канюлю сырой триазол хлорангидрид с последующим добавлением пиридина (0.4 мл) и продолжали перемешивать в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (3 мг, 27%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.57 - 7.46(m, 4H), 7.45-7.32(m, 2H), 7.13(m, 2H), 5.40-5.37 (dd, J = 10.9, 7.1 Гц, 1H), 3.66(s, 3H), 3.49(s, 3H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.28 (m, J = 6.8 Гц, 1H), 1.75 - 1.66(m, 4H), 1.23-1.14(m, 2H), 0.32 (d, J = 11.9 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 608.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ (метод A): RT = 6.96 мин.

Следующие примеры в табл. 5 получали с использованием такой же методики, которая показана в примере 45. Кислоты, применяемые на заключительной стадии, представляют собой такие, как указано в таблице ниже, в разделе "Промежуточное соединение". Могут быть использованы различные реагенты сочетания, за исключением тех, которые описаны в примере 45, такие как BOP, PyBop, EDC/HOBt, HATU или T_3P.

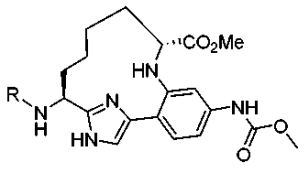
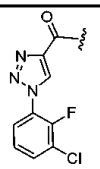
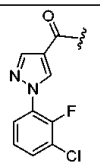
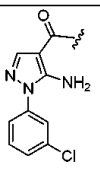
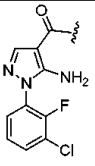
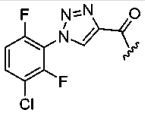
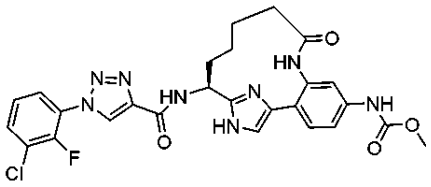


Таблица 5

Пример #	Стереохимия	R	M+H	RT, мин Метод A
46	Гомохиральное		611.0	7.32
47	Гомохиральное		610.0	7.49
48	Гомохиральное		607.0	6.67
49	Гомохиральное		625.0	6.96
50	Гомохиральное		629.0	7.57

Пример 51. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-9-оксо-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.0^{2,7}]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль



51A. (S)-2-(4-(Метоксикарбониламино)-2-нитрофенил)-2-оксоэтил 2-(трет-бутоксикарбониламино) пент-4-еноат.

К прозрачному бесцветному раствору (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пент-4-еноевой кислоты (2.91 г, 13.50 ммоль) в DMF (33.7 мл) добавляли гидрокарбонат калия (1.622 г, 16.20 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре и затем охлаждали до 0°C. К полученному выше охлажденному раствору затем добавляли по каплям раствор промежуточного соединения 16 (4.28 г, 13.50 ммоль) в DMF (33.7 мл), реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и продолжали перемешивание при комнатной температуре. Через 18 ч реакцию охлаждали до 0°C и выливали в ледяную воду. Водный слой затем экстрагировали EtOAc (3×) и объединенные органические слои промывали H_2O, концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с выходом целевого продукта в виде желтой пены (6.09 г, 100%). МС (ИЭР) m/z: 450.5 $(M-H)^-$.

51B. Метил (4-(2-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-1H-имидазол-5-ил)-3-нитрофенил)карбамат.

В 1000-мл круглодонную колбу, содержащую 51A (6.09 г, 13.49 ммоль), добавляли ксилен (135 мл) и реакционную смесь подвергали воздействию ультразвука до получения прозрачного желтого раствора. К прозрачному раствору затем добавляли ацетат аммония (10.40 г, 135 ммоль) и колбу оснащали насадкой Дина-Старка и обратным холодильником. Реакционную смесь затем нагревали до 110°C в течение 2 ч и затем при 140°C в течение дополнительных 2 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Смесь затем промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2×) с последующим добавлением концентрированного солевого раствора. Органический слой высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта в виде коричневой пены (0.91 г, 16%). МС (ИЭР) m/z: 432.5 $(M+H)^+$.

51C. Метил (4-(2-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-1-((2-(триметилсилил) этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)-3-нитрофенил)карбамат.

Высушенную на пламени 25 мл круглодонную колбу загружали NaH (0.092 г, 2.295 ммоль) и затем добавляли THF (4.17 мл) с получением серой суспензии. Суспензию охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям прозрачный желтый раствор 51B (0.9 г, 2.086 ммоль) в THF (4.17 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 0.5 ч. Желтую суспензию охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям SEM-Cl (0.370 мл, 2.086 ммоль). Полученную в результате мутную реакционную смесь перемешивали при 0°C. Через 1 ч реакцию останавливали и быстро охлаждали насыщенным раствором NH_4Cl с последующим разбавлением EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным $NaHCO_3$, концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта в виде желтой пены (0.424 г, 36%). МС (ИЭР) m/z: 562.0 $(M+H)^+$. 1D NOE подтвердил региоизомерное положение SEM на имидазольном кольце.

51D. (S)-Метил 4-(2-(1-Boc-аминобут-3-енил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)-3-аминофенилкарбамат.

К раствору 51C (0.424 г, 0.755 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли цинк (0.494 г, 7.55 ммоль) и хлорид аммония (0.404 г, 7.55 ммоль). Объединенную реакционную смесь перемешивали при 60°C в герметично закрытой пробирке в течение 4 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Желтую суспензию разбавляли DCM и промывали H_2O. Водный слой экстрагировали 15% IPA/$CHCl_3$ и объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением оранжевого твердого вещества в качестве целевого продукта (0.31 г, 77%). МС (ИЭР) m/z: 532.4 $(M+H)^+$.

51E. (S)-Метил 4-(2-(1-Boc-аминобут-3-енил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(бут-4-енамидо)-фенилкарбамат.

К раствору бут-3-еноевой кислоты (0.024 г, 0.282 ммоль) и 51D (0.15 г, 0.282 ммоль) в EtOAc (8.06 мл) добавляли DIEA (0.148 мл, 0.846 ммоль). Реакционную смесь оставляли охлаждаться до -10°C в атмосфере аргона. Далее добавляли T3P (0.332 мл, 0.564 ммоль) и реакцию оставляли перемешиваться в течение 5 мин. Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры, продолжая перемешивать в атмосфере аргона в течение 1 ч. Сырой продукт затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом желтого твердого вещества (0.130 г, 77%). МС (ИЭР) m/z: 600.4 $(M+H)^+$.

51F. трет-Бутил метил ((7S)-2-оксо-9-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,3,4,5,6,7,9-октагидро-11,8-(азено)-1,9-бензодиазациклотридецин-7,14-диил)бискарбамат.

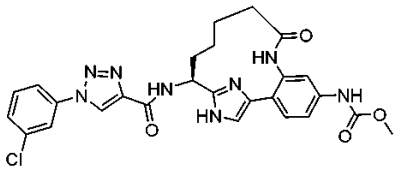
51E подвергали условиям макроциклизации, как описано выше, чтобы получить ненасыщенный макроциклизованный продукт. Очищенный продукт затем подвергали гидрированию, применяя палладий-на-угле (10%) (83 мг, 0.042 ммоль). Колбу продували азотом и в колбу добавляли EtOH (абсолютный) (10 мл) и EtOAc (10 мл). Колбу снова продували азотом (3×), откачивали и заполняли водородом (приблизительно 55 psi) и реакцию перемешивали при температуре окружающей среды. Реакционную смесь затем фильтровали через слой CELITE® с использованием дополнительного количества EtOAc и растворитель выпаривали. Целевой продукт получали в виде бесцветного твердого вещества (113 мг, 93%), которое применяли без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z: 574.5 $(M+H)^+$.

Пример 51. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-9-оксо-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

В круглодонную колбу, загруженную 51F (0.02 г, 0.035 ммоль), добавляли 4н. HCl в диоксане (2 мл) и перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и высушивали под вакуумом. Сырой продукт затем растворяли в DMF (2 мл) и к полученному выше раствору добавляли промежуточное соединение 1 (8.42 мг, 0.035 ммоль) и T_3P (0.040 ммоль). Реакционную смесь снова перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь затем концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выделением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (1.4 мг, 5%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.84 (dd, J = 17.0, 2.2 Гц, 1H), 7.75 (td, J = 7.3, 1.4 Гц, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.44 - 7.23 (m, 5H), 5.27 (dd, J = 10.7, 6.3 Гц, 3H), 4.49 - 4.29 (m, 3H), 3.72 - 3.59 (m, 3H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.32 - 2.12 (m, 3H), 2.09 - 1.89 (m, 4H), 1.69 - 1.08 (m, 13H), 1.31-1.08 (m, 4H), 0.93 (s, 3H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 567.0 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 4.76 мин (метод B).

Пример 52. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-9-оксо-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль

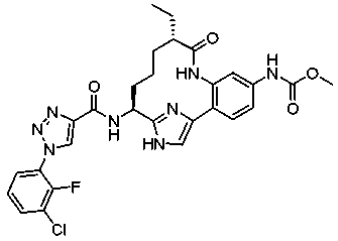


Пример 52. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-9-оксо-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.0^{2,7}]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 52 получали таким же образом, как пример 51, за исключением конечной стадии сочетания, где применяли условия Вильсмейера, как описано в примере 45.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.96(s, 1H), 7.91(t, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.51-7.45(m, 3H), 7.42-7.403(m, 2H), 7.34(dd, 1H), 5.26(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.40(m, 1H), 2.24(m, 1H), 2.04-1.98(m, 2H), 1.65-1.53(m, 2H), 1.38(m, 1H), 0.98(bm, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 549.2 (M+H)$^+$. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 4.90 мин (метод B).

Пример 53. Метил N-[(10S,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-этил-9-оксо-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.0^{2,7}]октадека-1(17),2(7),3,5,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль

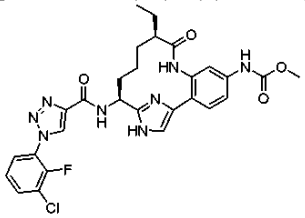


Пример 53. Метил N-[(10S,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-этил-9-оксо-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.0^{2,7}]октадека-1(17),2(7),3,5,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 53 получали по такой же методике, как и пример 24, путем замещения 24A на 51D и в то же время применяя 4н. HCl в диоксане для снятия защиты Boc и SEM групп перед конечной стадией связывания. Пример 53 отделяли в качестве одного из ранее элюируемых диастереомеров на протяжении восстановления макроцикла методом препаративной ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.86 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.93 (dd, J = 8.2, 1.6 Гц, 1H), 7.78-7.90 (m, 1H), 7.68-7.76 (m, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.28-7.48 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 5.40-5.51 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.34-2.47 (m, 1H), 2.08-2.24 (m, 1H), 1.86-2.02 (m, 2H), 1.50-1.79 (m, 2H), 1.33-1.50 (m, 2H), 1.23-1.32 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.5 Гц, 3H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 595.2 (M+H)$^+$. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 5.55 мин (метод A).

Пример 54. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-этил-9-оксо-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.0^{2,7}]октадека-1(17),2(7),3,5,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль

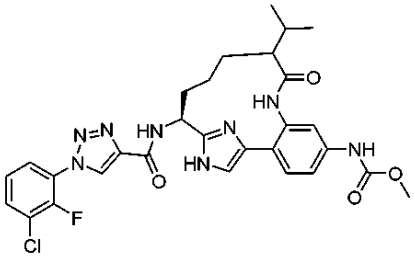


Пример 54. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-этил-9-оксо-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.0^{2,7}]октадека-1(17),2(7),3,5,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 54 получали таким же образом, как пример 53, и выделяли в качестве поздно элюируемого диастереомера во время восстановления макроцикла методом препаративной ВЭЖХ.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9.62 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.80-7.94 (m, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.5 Гц, 1H), 7.41-7.64 (m, 5H), 5.31 (dd, J= 10.3, 5.9 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.25-2.45 (m, 2H), 1.99-2.16 (m, 1H), 1.71-1.85 (m, 1H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.45-1.58 (m, 1H), 1.18-1.41 (m, 3H), 1.02 (t, J = 7.3 Гц, 3H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 595.3 (M+H)$^+$. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 5.91 мин (метод A).

Пример 55. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-9-оксо-10-(пропан-2-ил)-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.0^{2,7}]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль



55A. трет-Бутил N-[(1S)-1-(4-{4-[(метоксикарбонил)амино]-2-[2-(пропан-2-ил)бут-3-енамидо]фенил}-1-{[2-(триметилсилил)этокси] метил}-1H-имидазол-2-ил)бут-3-ен-1-ил]карбамат, TFA соль.

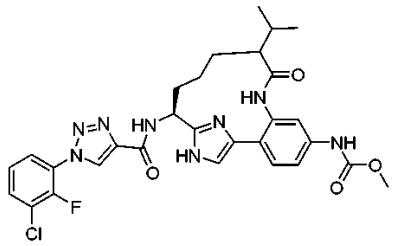
55A получали по такой же методике, как и 21B, путем замены бут-3-еноевой кислоты на 2-изопропилбут-3-еноевую кислоту и 21A на 51D. Целевой продукт отделяли в виде зеленоватого масла. МС (ИЭР) m/z: 642.6 $(M+H)^+$.

Пример 55. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-9-оксо-10-(пропан-2-ил)-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 55 получали по той же методике, как и пример 24, путем замены 24A на 55A и в то же время применяя 4н. HCl в диоксане для снятия защиты Boc и SEM групп перед конечной стадией связывания. Пример 55 отделяли в виде диастереомерной смеси, и, таким образом, соединение представляет собой диастереомерную смесь.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.90 (m, 1H), 7.85 - 7.84 (m, 1H), 7.71-7.69(m, 1H), 7.60(s, 1H), 7.55-7.41(m, 4H), 5.39 (dd, J = 10.8, 6.9 Гц, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.24-2.10(m, 2H), 1.81-1.47 (m, 4H), 0.98(d, 3H), 0.90(d, 3H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 609.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 5.51 мин (метод B).

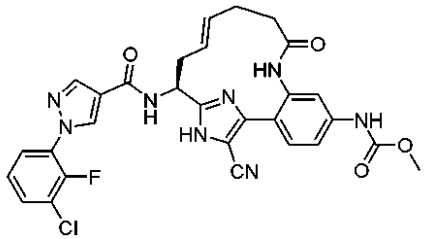
Пример 56. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-9-оксо-10-(пропан-2-ил)-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль



Пример 56. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-9-оксо-10-(пропан-2-ил)-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 56 получали таким же образом, как пример 55, и отделяли в виде единственного диастереомера во время протокола макроциклизации Граббса. Его выделяли как второй пик в результате макроциклизации, и конечное соединение являлось гомохиральным. МС (ИЭР) m/z: 609.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ (метод A) RT = 7.34 мин.

Пример 57. Метил N-[(12E,15S)-15-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-амидо]-18-циано-9-оксо-8,17,19-триазатрицикло[14.2.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,12,16(19)-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



57A. (S)-2-(4-(Метоксикарбониламино)-2-нитрофенил)-2-оксоэтил 2-(трет-бутоксикарбониламино) пент-4-еноат.

К прозрачному бесцветному раствору (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пент-4-еноевой кислоты (2.91 г, 13.50 ммоль) в DMF (33.7 мл) добавляли гидрокарбонат калия (1.622 г, 16.20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре и затем охлаждали до 0°C. К вышеуказанной смеси затем добавляли раствор промежуточного соединения 16 (4.28 г, 13.50 ммоль) в DMF (33.7 мл) по каплям и реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и продолжали перемешивание. Через 18 ч реакцию останавливали, охлаждали до 0°C и выливали в ледяную H_2O. Водный слой затем экстрагировали EtOAc (3×) и объединенные органические слои промывали H_2O и концентрированным солевым раствором. Органические слои затем высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали с получением целевого продукта в виде желтой пены (6.09 г, 100%). МС (ИЭР) m/z: 450.5 $(M-H)^-$.

57B. Метил (4-(2-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-1H-имидазол-5-ил)-3-нитрофенил)карбамат.

В 1000-мл круглодонную колбу, содержащую 57A (6.09 г, 13.49 ммоль), добавляли ксилен (135 мл) и подвергали воздействию ультразвука с получением прозрачного желтого раствора. Полученному выше прозрачному раствору затем добавляли ацетат аммония (10.40 г, 135 ммоль) и колбу оснащали насадкой Дина-Старка и обратным холодильником. Реакционную смесь затем нагревали до 110°C в течение 2 ч, затем 140°C в течение дополнительных 2 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Смесь затем промывали насыщенным $NaHCO_3$ (2×) и концентрированным солевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом а коричневой пены в качестве целевого продукта (0.91 г, 16%). МС (ИЭР) m/z: 432.5 $(M+H)^+$.

57C. Метил (4-(2-((1S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-1-((2-(триметилсилил) этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)-3-нитрофенил)карбамат.

Высушенную на пламени 25 мл круглодонную колбу загружали NaH (0.092 г, 2.295 ммоль) и затем добавляли THF (4.17 мл) с получением серой суспензии. Суспензию охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям прозрачный желтый раствор 57B (0.9 г, 2.086 ммоль) в THF (4.17 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 0.5 ч. Желтую суспензию охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям SEM-Cl (0.370 мл, 2.086 ммоль). Полученную в результате мутную реакционную смесь затем перемешивали при 0°C. Через 1 ч реакционную смесь быстро охлаждали насыщенным раствором NH_4Cl с последующим разбавлением EtOAc. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным $NaHCO_3$, концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта в виде желтой пены (0.424 г, 36%). МС (ИЭР) m/z: 562.0 $(M+H)^+$. 1D NOE исследование подтвердило региоизомерное положение SEM в имидазольном кольце.

57D. (S)-Метил 4-(2-(1-Boc-аминобут-3-енил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)-3-аминофенилкарбамат.

К раствору 57C (0.424 г, 0.755 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли цинк (0.494 г, 7.55 ммоль) и хлорид аммония (0.404 г, 7.55 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в герметично закрытой пробирке в течение 4 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Желтую суспензию разбавляли DCM и затем промывали H_2O. Водный слой экстрагировали 15% IPA/$CHCl_3$. Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением оранжевого твердого вещества в качестве целевого продукта (0.31 г, 77%). МС (ИЭР) m/z: 532.4 $(M+H)^+$.

57E. (S)-Метил 4-(2-(1-Boc-аминобут-3-енил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)-3-(пент-4-енамидо)-фенилкарбамат.

К раствору пент-4-еноевой кислоты (0.028 г, 0.282 ммоль) и 57D (0.15 г, 0.282 ммоль) в EtOAc (8.06 мл) добавляли DIEA (0.148 мл, 0.846 ммоль). Реакционную смесь оставляли охлаждаться до -10°C в атмосфере аргона. К вышеуказанной смеси затем добавляли 1-пропанфосфиновой кислоты циклический ангидрид в EtOAc (0.332 мл, 0.564 ммоль), и реакцию оставляли перемешиваться в течение 5 мин. Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры, в то же время перемешивая в атмосфере аргона в течение дополнительного 1 ч и затем концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением желтого твердого вещества (0.092 г, 53%). МС (ИЭР) m/z: 614.1 $(M+H)^+$.

57F. трет-Бутил метил ((5E,8S)-2-оксо-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4,7,8,10-гексагидро-2H-12,9-(азено)-1,10-бензодиазациклотетрадецин-8,15-диил)бискарбамат.

В круглодонную колбу, оснащенную аргоновым барботером, загружали тонкоизмельченный 57E (1.0165 г, 1.656 ммоль) и p-TsOH моногидрат (0.299 г, 1.739 ммоль). Колбу затем продували аргоном и добавляли DCM (безводный - дегазированный) (78 мл) с последующим нагреванием бесцветной смеси при 40°C. Смесь быстро перемешивали при этой температуре до тех пор, пока реактанты не перешли в раствор (~5 мин), после чего добавляли раствор трициклогексилфосфин[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-4,5-дигидроимидазол-2-илиден][бензилидин]рутени (IV) дихлорида (0.070 г, 0.083 ммоль) в DCM (безводный - дегазированный) (5.0 мл) со скоростью ~1 капля в секунду. Продолжали перемешивать при 40°C в течение 90 мин, после чего отбирали аликвоту. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и концентрированным солевым раствором. Органический слой затем высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением темного твердого вещества. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта в виде смеси цис- и транс-олефиновых изомеров. Сырой продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением двух фракций, фракция 1 (транс-олефиновый изомер) и фракция 2 (цис-олефиновый изомер). Соответствующие транс-фракции выпаривали с получением целевого продукта в

виде бесцветного твердого вещества (404 мг, 42%). МС (ИЭР) m/z: 586.5 $(M+H)^+$.

57G. (5E,8S)-11-Бром-10,15-диметил-8-(метиламино)-1,3,4,7,8,10-гексагидро-2H-12,9-(азено)-1,10-бензодиазациклотетрадецин-2-он.

К раствору 57F (0.225 г, 0.384 ммоль) в $CHCl_3$ (5 мл) и ACN (5 мл) добавляли NBS (0.082 г, 0.461 ммоль) порциями и полученный в результате раствор перемешивали в течение 0.5 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выделением целевого продукта (0.178 г, 70%). МС (ИЭР) m/z: 666.3 $(M+H)^+$.

57H. трет-Бутил метил ((5E,8S)-11-циано-2-оксо-10-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4,7,8,10-гексагидро-2H-12,9-(азено)-1,10-бензодиазациклотетрадецин-8,15-диил)бискарбамат.

Раствор 57G (0.18 г, 0.271 ммоль), цианид цинка (0.019 г, 0.162 ммоль), DPPF (0.018 г, 0.032 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ - $CHCl_3$ (0.012 г, 0.014 ммоль) в DMF (2 мл) дегазировали в течение 0.5 ч с барботированием аргона. Раствор затем перемешивали при 130°C в течение 0.5 ч в условиях микроволн. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и промывали раствором $NaHCO_3$ с последующим добавлением концентрированного солевого раствора. Органический слой затем высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выделением целевого продукта (0.145 г, 88%). МС (ИЭР) m/z: 611.3 $(M+H)^+$.

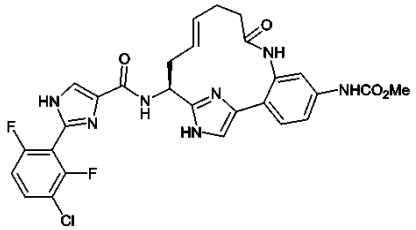
57I. Метил ((5E,8S)-8-амино-11-циано-2-оксо-1,3,4,7,8,10-гексагидро-2H-12,9-(азено)-1,10-бензодиазациклотетрадецин-15-ил)карбамат.

К раствору 57H (145 мг, 0.237 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0.500 мл), и реакцию перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали досуха. К твердому веществу добавляли EtOAc и достаточное количество насыщенного $NaHCO_3$ (чтобы сделать его основным). Водный слой затем экстрагировали EtOAc (3×) и объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 42I (90 мг, 100%) в виде красноватого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 381.1 $(M+H)^+$.

Пример 57. Метил N-[(12E,15S)-15-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-пиразол-4-амидо]-18-циано-9-оксо-8,17,19-триазатрицикло[14.2.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,12,16(19)-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

57I (0.017 г, 0.045 ммоль) связывали с промежуточным соединением 2 (10.75 мг, 0.045 ммоль) в присутствии T_3P (0.034 г, 0.045 ммоль)/DIEA (7.81 мкл, 0.045 ммоль) и DMF, как описано ранее. Через 2 ч реакцию концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта в виде белого твердого вещества (6 мг, 22%). МС (ИЭР) m/z: 603.1 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 6.16 мин (метод B).

Пример 58. Метил ((12E,15S)-15-(((2-(3-хлор-2,6-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)карбонил)амино)-9-оксо-8,17,19-триазатрицикло[14.2.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,12,16(19)-гексаен-5-ил)карбамат, 2 TFA соль

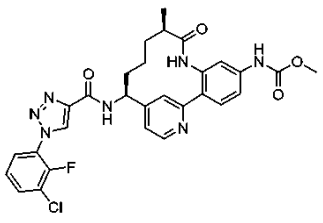


Пример 58. Метил ((12E,15S)-15-(((2-(3-хлор-2,6-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)карбонил)амино)-9-оксо-8,17,19-триазатрицикло[14.2.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,12,16(19)-гексаен-5-ил)карбамат, 2 TFA соль.

Пример 58 получали таким же образом, как пример 57, путем замены промежуточного соединения 2 на промежуточное соединение 22.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.73 (td, J = 8.7, 5.5 Гц, 1H), 7.46 (s, 3H), 7.34 - 7.21 (m, 1H), 5.73 - 5.58 (m, 1H), 5.51 (br. s., 1H), 5.31 (dd, J = 10.3, 4.8 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 2.94 (d, J = 13.8 Гц, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.61 - 2.38 (m, 3H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 596.1 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ: RT = 4.24 мин.

Пример 59. Метил ((10R,14S)-14-(((1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)карбонил)амино)-10-метил-9-оксо-8,18-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-5-ил)карбамат, TFA соль

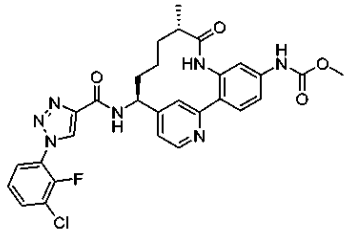


Пример 59. Метил ((10R,14S)-14-(((1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)карбонил)амино)-10-метил-9-оксо-8,18-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-5-ил)карбамат, TFA соль.

Пример 59 получали таким же образом, как пример 31, путем замены промежуточного соединения 2 на промежуточное соединение 1.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8.63 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.50 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.2, 6.7, 1.7 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 5.11 - 5.02 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.55 (td, J = 6.4, 2.6 Гц, 2H), 1.99 (td, J = 4.7, 2.3 Гц, 1H), 1.72 - 1.69 (m, 1H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.36 - 1.30 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.9 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z: 592.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ (метод E) RT = 5.97 мин.

Пример 60. Метил ((10S,14S)-14-(((1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)карбонил)амино)-10-метил-9-оксо-8,18-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-5-ил)карбамат, TFA соль

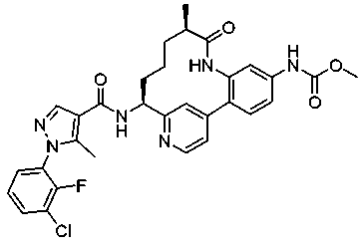


Пример 60. Метил ((10S,14S)-14-(((1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)карбонил)амино)-10-метил-9-оксо-8,18-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-5-ил)карбамат, TFA соль.

Пример 60 получали по той же методике, как и пример 59, применяя другой изомер.

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3CN) δ 8.46-8.52 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (br. s., 2H), 7.69 (d, J = 8.25 Гц, 2H), 7.60 (ddd, J = 1.51, 6.81, 8.18 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26-7.38 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 1.65, 5.23 Гц, 1H), 4.92-5.00 (m, 1H), 3.97 (q, J = 7.15 Гц, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.91-1.96 (m, 1H), 1.62-1.76 (m, 2H), 1.07-1.13 (m, 3H), 0.91-0.97 (m, 1H), 0.76-0.81 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 592.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ (метод E) RT = 6.00 мин.

Пример 61. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль

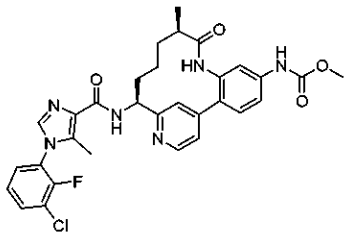


Пример 61. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

В сосуд, содержащий промежуточное соединение 25 (0.085 г, 0.335 ммоль), 2M (0.2 г, 0.335 ммоль), EDC (0.096 г, 0.503 ммоль), HOBT (0.077 г, 0.503 ммоль) и DMF (4 мл), добавляли основание Хунига (0.293 мл, 1.677 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (0.073 г, 30%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.69 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.81 (dd, J = 5.9, 1.8 Гц, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.1, 6.7, 1.7 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 2.2 Гц, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 5.24 (dd, J = 11.4, 5.9 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.35 (d, J=1.1 Гц, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.65 - 1.46 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.55 - 0.44 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 605.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.96 мин (метод A).

Пример 62. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-имидазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, 2 TFA соль

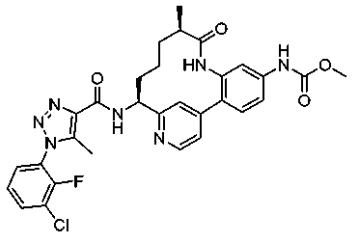


Пример 62. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-имидазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, 2 TFA соль.

Прозрачный бесцветный раствор промежуточного соединения 24 (0.012 г, 0.045 ммоль), 2M (альтернативное, 2 HCl) (0.020 г, 0.045 ммоль), EDC (0.013 г, 0.068 ммоль), HOBT (10.41 мг, 0.068 ммоль) и основания Хунига (0.040 мл, 0.227 ммоль) в DMF (0.453 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию разбавляли MeOH и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (0.0172 г, 44%) в виде не совсем белого зернистого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.71 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.84 (dd, J = 5.9, 1.8 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.2, 6.7, 1.7 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.1 Гц, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 11.3, 6.1 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.32 (d, J = 0.6 Гц, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.66 - 1.48 (m, 2H), 0.96 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.53 - 0.42 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 605.4 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.20 мин (метод D).

Пример 63. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



Пример 63. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

В сосуд, содержащий промежуточное соединение 21 (10.7 мг, 0.042 ммоль), 2M (0.025 г, 0.042 ммоль), EDC (0.012 г, 0.063 ммоль) и HOBT (9.6 мг, 0.063 ммоль) в DMF (0.5 мл) добавляли основание Хунига (0.037 мл, 0.210 ммоль). Реакцию нагревали при 55°C в течение 2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли MeOH и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (0.014 г, 46%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.70 (d, J = 5.5 Гц, 1H), 7.92 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.7 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (td, J = 7.4, 1.7 Гц, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 4H), 7.39 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 5.25 (dd, J = 10.7, 5.8 Гц, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.46 - 1.24 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.31 - 0.19 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 606.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.46 мин (метод A).

Следующие примеры в табл. 6 получали с использованием такой же методики, которая показана в примере 63. Кислоты, применяемые на заключительной стадии, представляют собой такие, как указано в таблице ниже, в разделе "Промежуточное соединение". Могут быть использованы различные реагенты сочетания, за исключением тех, которые описаны в примере 63, такие как BOP, PyBop, EDC/HOBt или HATU.

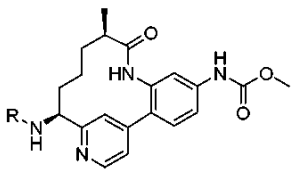
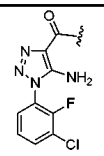
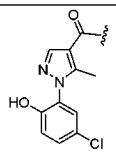
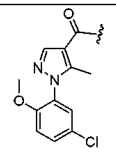
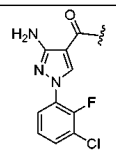
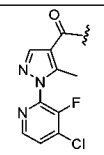
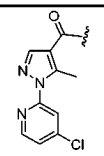
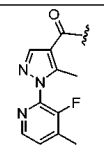
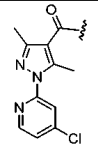
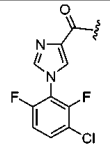
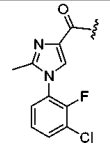
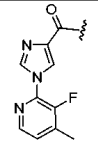
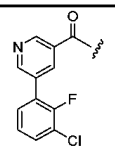
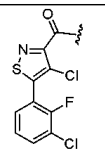
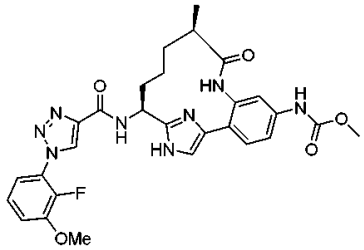


Таблица 6

Пример #	Стереохимия	R	M+H	RT, мин Метод
64	Гомохиральное		606.9	5.94 A
65	Гомохиральное		603.2	4.87 D
66	Гомохиральное		617.2	5.23 D
67	Гомохиральное		606.2	5.08 D
68	Гомохиральное		606.1	4.81 A
69	Гомохиральное		588.1	4.80 A
70	Гомохиральное		586.0	4.14 A
71	Гомохиральное		601.4	6.23 A
72	Гомохиральное		609.3	4.87 D
73	Гомохиральное		605.3	4.83 D
74	Гомохиральное		572.1	4.65 A

75	Гомохиральное		602.3	5.33 A
76	Гомохиральное		642.0	6.35 A

Пример 77. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(2-фтор-3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.0^{2,7}]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль



Пример 77. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(2-фтор-3-метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.0^{2,7}]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 77 получали таким же образом, как пример 63, применяя промежуточное соединение 30.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.85 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.47-7.36(m, 4H), 5.55 - 5.39 (m, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.79(s, 3H), 2.79-2.77 (bm, J = 10.6 Гц, 2H), 2.69-2.64(bm, 1H), 2.32(m, 1H), 1.75(m, 1H), 1.66(bm, 2H), 1.08(d, 3H), 0.99 (bm, 1H). МС (ИЭР) m/z: 577.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.74 мин (метод А).

Следующие примеры в табл. 7 получали с использованием такой же методики, которая показана в примере 31. Кислоты, применяемые на заключительной стадии, представляют собой такие, как указано в таблице ниже, в разделе "Промежуточное соединение". Могут быть использованы различные реагенты сочетания, за исключением тех, которые описаны в примере 2, такие как BOP, PyBop, EDC/HOBt или HATU. На стадии 2F метилхлорформат может быть заменен на 3-метоксипропаноил хлорид.

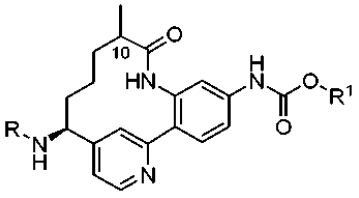
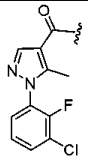
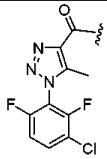
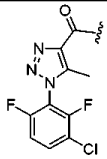
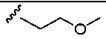
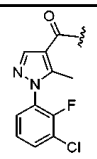
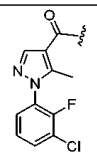
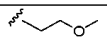
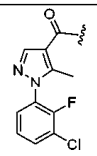
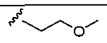
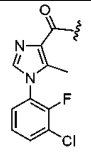
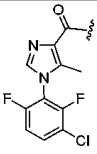
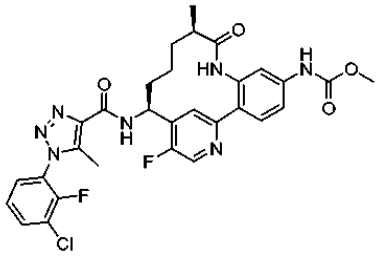


Таблица 7

Пример #	Стереохимия	R	R^1	M+H	RT, мин Метод А
78	Гомохиральное 10R		Me	606.6	6.39
79	Гомохиральное 10R		Me	624.6	6.07
80	Гомохиральное 10R			668.7	6.04

81	Гомохиральное 10R		Me	605.6	5.95
82	Гомохиральное 10S			649.6	5.80
83	Гомохиральное 10R			649.7	5.83
84	Гомохиральное 10R		Me	605.6	4.98
85	Гомохиральное 10R		Me	609.6	5.48

Пример 86. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-16-фтор-10-метил-9-оксо-8,18-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль

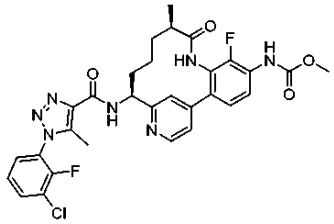


Пример 86. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-16-фтор-10-метил-9-оксо-8,18-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 86 получали по такой же методике, как и пример 2, путем замены 4-бромпиколинальдегида на 2-бром-5-фторизоникотинальдегид и заменой промежуточного соединения 11 на промежуточное соединение 21.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.65 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 6.3 Гц, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.5 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 5.35 (dd, J = 11.3, 5.8 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.32 (m, 3H), 2.71 (td, J = 6.7, 2.5 Гц, 1H), 2.45 (d, J = 0.6 Гц, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.74 -1.62 (m, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 1H), 1.01 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.97 - 0.86 (m, 1H) ppm. МС(ИЭР) m/z: 623.9 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 8.73 мин (метод А).

Пример 87. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-6-фтор-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



87A. Метил N-{3-амино-4-[2-(1-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}бут-3-ен-1-ил)пиридин-4-ил]-2-фторфенил}карбамат.

К раствору 2H (50 мг, 0.121 ммоль) в DMF (0.5 мл) добавляли Na_2CO_3 (22 мг, 0.208 ммоль) с последующим добавлением Accufluor (50% в оксиде алюминия) (143 мг, 0.222 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выделением целевого продукта (10 мг, 19%). МС (ИЭР) m/z: 431.1 $(M+H)^+$.

87B. Метил N-[(10R,11E,14S)-14-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-6-фтор-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,11,15,17-гептаен-5-ил]карбамат (диастереомерная смесь).

87B получали таким же образом, как 2J, путем замены 2H на 87A. МС (ИЭР) m/z: 485.1 $(M+H)^+$.

87C. Метил N-[(10R,14S)-14-амино-6-фтор-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, HCl соль.

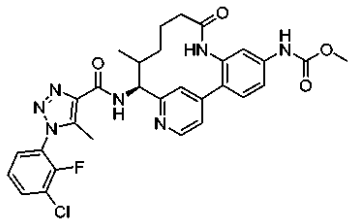
К раствору 87B (3.5 мг, 7.22 мкмоль) в этилацетате (5 мл) добавляли оксид платины(IV) (1.8 мг, 7.93 мкмоль). Реакцию дегазировали, продували аргоном (3×) и заполняли баллонным H_2 в течение ночи. Смесь фильтровали и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали. Остаток обрабатывали 1 мл HCl (4н. в диоксане) в течение 1 ч и затем концентрировали с выходом целевого продукта (3.5 мг, 100%) в виде коричневого твердого вещества (диастереомерная смесь). МС (ИЭР) m/z: 387.2 $(M+H)^+$.

Пример 87. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-6-фтор-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль (диастереомерная смесь).

Пример 87 получали таким же образом, как пример 2, путем замены 2M на 87C.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.75 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.28 - 8.00 (m, 2H), 7.93 - 7.74 (m, 2H), 7.67 - 7.41 (m, 3H), 5.35 (d, J = 5.3 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.83 (br. s., 1H), 2.44 (d, J = 1.0 Гц, 3H), 2.23 (br. s., 1H), 2.09 - 1.85 (m, 1H), 1.81 - 1.42 (m, 3H), 1.26 (d, J = 18.1 Гц, 1H), 0.99 (d, J = 7.0 Гц, 3H), 0.62 - 0.42 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 624.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.79 мин (метод A).

Пример 88. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-13-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



88A. (S,E)-N-((4-Хлорпиридин-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Angew. Chem. Int. Ed., 48:914-917 (2009).

К перемешанной суспензии (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (5 г, 41.3 ммоль) и CS_2CO_3 (20.16 г, 61.9 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли раствор 4-хлорпиколинальдегида (5.84 г, 41.3 ммоль) в DCM (50 мл) по каплям на протяжении 10 мин. Раствор затем перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали концентрированным солевым раствором (20 мл × 3). Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали с получением целевого продукта (9.56 г, 95%) в виде коричневого вязкого масла. МС (ИЭР) m/z: 246.9 $(M+H)^+$.

88B. (S)-N-((1S,2R)-1-(4-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбут-3-енил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К раствору 88A (1.7 г, 6.95 ммоль) в THF (50 мл) при -78°C добавляли 1-метил-2-пропенилмагния хлорид (0.5 M в THF) (13.89 мл, 6.95 ммоль) по каплям на протяжении 1 ч. Полученный в результате раствор перемешивали при -78°C в течение 0.5 ч и при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию охлаждали до 0°C и останавливали насыщенным NH_4Cl. Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенный органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (1.27 г, 61%) в виде сырого масла бежевого цвета. ^{1}H ЯМР показал смесь диастереомеров ~4:1, при этом основной диастереомер соответствовал указанному в заголовке соединению. МС (ИЭР) m/z: 301.1 $(M+H)^+$.

88C. трет-Бутил (1S,2R)-1-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбут-3-енилкарбамат.

К раствору 88B (1.27 г, 4.22 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0°C добавляли HCl (5.28 мл, 21.11 ммоль) (4 M в диоксане). Реакцию нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали и добавляли Et_2O. Желтую суспензию фильтровали, промывали Et_2O и высушивали. Полученной твердое вещество растворяли в DCM (20 мл) и Et_3N (2.354 мл, 16.89 ммоль) и охлаждали до 0°C. Добавляли BOC_2O (0.980 мл, 4.22 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию разбавляли насыщенным $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM (2×). Объединенный органический слой промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (1 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 297.1 $(M+H)^+$.

88D. трет-Бутил (1S,2R)-1-(4-(2-амино-4-нитрофенил)пиридин-2-ил)-2-метилбут-3-енилкарбамат.

В 20 мл сосуд для микроволновой печи добавляли 88C (0.25 г, 0.842 ммоль), 2-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5-нитроанилин (0.253 г, 1.011 ммоль), фосфат калия трехосновный (0.358 г, 1.685 ммоль), воду (0.076 мл, 4.21 ммоль) и DMCO (4.21 мл). Смесь барботировали N_2 в течение 5 мин и добавляли $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 аддукт (0.069 г, 0.084 ммоль). Сосуд герметично закрывали и нагревали при 90°C в течение 3 ч и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь разделяли между EtOAc и концентрированным солевым раствором. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (0.27 г, 80%) в виде желтой пены. МС (ИЭР) m/z: 399.1 $(M+H)^+$.

88E. трет-Бутил ((1S,2R)-1-(4-(2,4-диаминофенил)пиридин-2-ил)-2-метилбут-3-ен-1-ил)карбамат.

К прозрачному оранжевому раствору 88D (0.27 г, 0.678 ммоль) в метаноле (6.78 мл) добавляли цинк (0.443 г, 6.78 ммоль) и NH_4Cl (0.362 г, 6.78 ммоль). Полученная в результате желто-оранжевая суспензия через несколько минут становилась прозрачной, и ее перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию фильтровали и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$, концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта (0.25, 100%) в виде коричневатой пены. МС (ИЭР) m/z: 369.2 $(M+H)^+$.

88F. трет-Бутил N-[(1S)-1-(4-{2-амино-4-[(метоксикарбонил)амино]фенил}пиридин-2-ил)-2-метилбут-3-ен-1-ил]карбамат.

К прозрачному оранжевому раствору 88E (0.25 г, 0.678 ммоль) и пиридина (0.055 мл, 0.678 ммоль) в DCM (6.78 мл) при -78°C добавляли по каплям метилхлоркарбонат (0.047 мл, 0.611 ммоль). Реакцию перемешивали при -78°C в течение 1 ч и быстро охлаждали насыщенным NH_4Cl. Реакцию разбавляли EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта (0.3 г, 100%) в виде коричневого стекла. МС (ИЭР) m/z: 427.1 $(M+H)^+$.

88G. трет-Бутил N-[(1S)-1-{4-[2-(бут-3-енамидо)-4-[(метоксикарбонил)амино]фенил]пиридин-2-ил}-2-метилбут-3-ен-1-ил]карбамат.

К раствору 88F (100 мг, 0.234 ммоль) и бут-3-еноевой кислоты (0.020 мл, 0.234 ммоль) в пиридине (1 мл) при 0°C добавляли $POCl_3$ (0.044 мл, 0.469 ммоль). Полученный в результате оранжевый раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин и разбавляли DCM. Смесь промывали водным $NaHCO_3$, концентрированным солевым раствором и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (52 мг, 45%) в виде бежевой пены. МС (ИЭР) m/z: 495.1 $(M+H)^+$.

88H. трет-Бутил N-[(11E,14S)-5-[(метоксикарбонил)амино]-13-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,11,15,17-гептаен-14-ил]карбамат.

Раствор 88G (89 мг, 0.180 ммоль) в толуоле (20 мл) барботировали N_2 в течение 10 мин. Добавляли катализатор Граббса II поколения (61.1 мг, 0.072 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 160°C в условиях микроволн в течение 20 мин. Реакцию концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выделением целевого продукта (10 мг, 12%). МС (ИЭР) m/z: 467.1 $(M+H)^+$.

881. Метил N-[(14S)-14-амино-13-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, HCl соль.

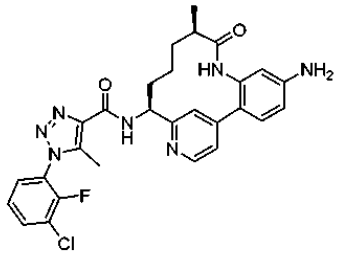
К раствору 88H (10 мг, 0.021 ммоль) в MeOH добавляли оксид платины(IV) (9 мг, 0.040 ммоль). Смесь вакуумировали, продували H_2 (3×) и затем наполняли H_2 под давлением 50 psi в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток обрабатывали 1 мл HCl (4н. в диоксане) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали с выходом целевого продукта (10 мг, 23%). МС (ИЭР) m/z: 369.2 $(M+H)^+$.

Пример 88. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-13-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

К раствору 88I (10 мг, 0.023 ммоль), Промежуточного соединения 21 (6.95 мг, 0.027 ммоль), HOBT (5.20 мг, 0.034 ммоль) и EDC (6.52 мг, 0.034 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (0.040 мл, 0.227 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию быстро охлаждали водным $NaHCO_3$ и затем экстрагировали DCM (2×30 мл). Объединенный органический слой концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (2.5 мг, 18%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.61 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.81 (td, J = 7.5, 1.5 Гц, 1H), 7.65 - 7.32 (m, 7H), 5.48 (s, 1H), 5.04 (d, J = 10.8 Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.52 - 2.42 (m, 3H), 2.18 -2.03 (m, 1H), 1.82 (d, J = 11.3 Гц, 3H), 1.43 - 1.26 (m, 3H), 1.21 (d, J = 7.0 Гц, 2H), 1.07 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 0.90 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 0.72 (br. s., 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 606.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.40 мин (метод A).

Пример 89. N-[(10R,14S)-5-Амино-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, 2 TFA соль



89A. трет-Бутил N-[(10R,14S)-5-амино-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]карбамат.

К суспензии 2L (0.9 г, 1.921 ммоль) в MeOH (29.6 мл) добавляли 1н. NaOH (11.53 мл, 11.53 ммоль). Реакцию перемешивали в герметично закрытой пробирке при 75°C в течение ночи. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разделяли между 15% IPA/$CHCl_3$ и водой. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта (0.79 г, 100%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 411.1 $(M+H)^+$.

89B. (10R,14S)-5,14-Диамино-10-метил-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-9-он.

89A (0.75 г, 1.827 ммоль) обрабатывали HCl (4 M в 1,4-диоксане) (10 мл, 40.0 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Желтую суспензию фильтровали, прополаскивали гексаном и высушивали с получением целевого продукта (0.87 г, 100%). МС (ИЭР) m/z: 311.1 $(M+H)^+$.

Пример 89. N-[(10R,14S)-5-Амино-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, 2 TFA соль.

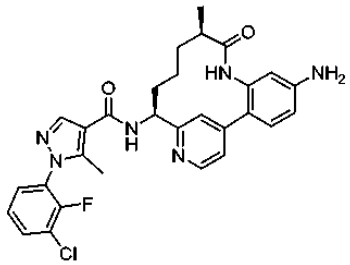
Желтый раствор промежуточного соединения 21 (0.229 г, 0.896 ммоль), 89B (0.45 г, 0.943 ммоль), EDC (0.362 г, 1.887 ммоль), HOBT (0.289 г, 1.887 ммоль) и основания Хунига (0.824 мл, 4.72 ммоль) в DMF (6.29 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию быстро охлаждали водой. Полученную в результате желтую суспензию фильтровали, высушивали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выделением целевого продукта (0.454 г, 62%) в виде желтой пены.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.62 (d, J = 6.3 Гц, 1H), 8.22 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.87 (dd, J = 6.2, 1.8 Гц, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 8.5, 2.2 Гц, 1H), 6.61 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 5.35 (dd, J = 11.3, 6.1 Гц, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.43 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.73 - 1.52 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.60 - 0.49 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 548.1 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 3.99 мин (метод A).

Пример 89 (альтернативное, 2 HCl соль).

Пример 89 (0.067 г, 0.086 ммоль) растворяли в 1.25 M HCl в MeOH (1 мл, 1.250 ммоль) и затем концентрировали. Процесс повторяли еще раз с получением целевого продукта (55 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 90. N-[(10R,14S)-5-Амино-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид, 2 TFA соль



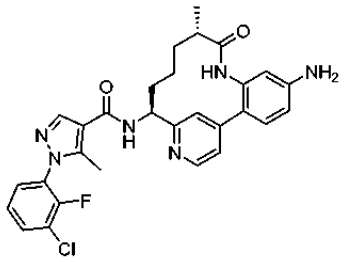
Пример 90. N-[(10R,14S)-5-Амино-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид, 2 TFA соль.

Пример 90 получали таким же образом, как пример 89, путем замены промежуточного соединения 21 на промежуточное соединение 25.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.58 (d, J = 6.3 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.85 (dd, J = 6.2, 1.8 Гц, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 8.5, 2.2 Гц, 1H), 6.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 5.22 (dd, J = 11.4, 5.9 Гц, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.35 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.61 - 0.51 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 547.3 $(M+H)^+$. Аналитическая

ВЭЖХ, время удерживания = 4.57 мин (метод D).

Пример 91. N-[(10S,14S)-5-Аминов-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид, 2 TFA

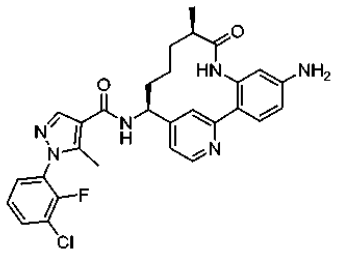


Пример 91. N-[(10S,14S)-5-Амино-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид, 2 TFA.

Пример 91 получали таким же образом, как пример 90, применяя другой изомер.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.58 (d, J = 6.1 Гц, 1Н), 8.29 (s, 1Н), 8.09 (s, 1Н), 7.83 (dd, J = 6.2, 1.8 Гц, 1Н), 7.71 (ddd, J = 8.2, 6.7, 1.7 Гц, 1Н), 7.52 (d, J = 8.5 Гц, 1Н), 7.45 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.7 Гц, 1Н), 7.40 - 7.35 (m, 1Н), 6.79 (dd, J = 8.5, 2.2 Гц, 1Н), 6.60 (d, J = 2.2 Гц, 1Н), 5.13 (dd, J = 11.3, 5.2 Гц, 1Н), 2.46 - 2.38 (m, 1Н), 2.36 (d, J = 0.8 Гц, 3Н), 2.23 - 2.14 (m, 1Н), 2.07 - 1.98 (m, 1Н), 1.80 - 1.70 (m, 1Н), 1.66 - 1.56 (m, 1Н), 1.31 - 1.22 (m, 4Н), 1.06 - 0.95 (m, 1Н) ppm. МС (ИЭР) m/z: 547.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 4.45 мин (метод D).

Пример 92. N-[(10R,14S)-5-Амино-10-метил-9-оксо-8,18-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид, TFA соль

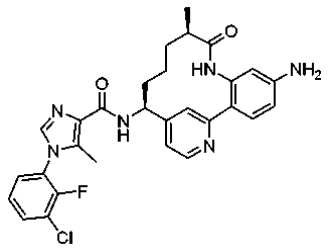


Пример 92. N-[(10R,14S)-5-Амино-10-метил-9-оксо-8,18-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид, TFA соль.

Пример 92 получали таким же образом, как пример 89, путем замены 4-хлорпиколинальдегида на 2-бромизоникотинальдегид на стадии 2А и заменяя промежуточное соединение 21 на промежуточное соединение 25.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8.68 (d, J = 6.33 Гц, 1Н), 8.29 (s, 1Н), 8.14 (s, 1Н), 8.12 (d, J = 1.65 Гц, 1Н), 7.65-7.73 (m, 1Н), 7.51 (s, 1Н), 7.49 (s, 1Н), 7.45 (ddd, J = 1.79, 6.60, 8.12 Гц, 1Н), 7.34-7.40 (m, 1Н), 7.31 (d, J = 5.78 Гц, 1Н), 6.72 (dd, J = 2.20, 8.53 Гц, 1Н), 6.53 (d, J = 2.20 Гц, 1Н), 5.16 (td, J = 5.95, 11.49 Гц, 1Н), 2.61-2.72 (m, 1Н), 2.35 (d, J = 1.10 Гц, 3Н), 2.07-2.15 (m, 1Н), 1.93-1.98 (m, 2Н), 1.88-1.93 (m, 1Н), 1.42-1.62 (m, 2Н), 0.93 (d, J = 6.88 Гц, 3Н), 0.55-0.65 (m, 1Н) ppm. МС (ИЭР) m/z: 547.5 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.43 мин (метод А).

Пример 93. N-[(10R,14S)-5-Амино-10-метил-9-оксо-8,18-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1Н-имидазол-4-карбоксамид, TFA соль



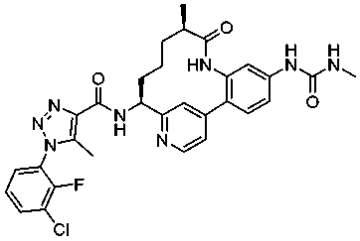
Пример 93. N-[(10R,14S)-5-Амино-10-метил-9-оксо-8,18-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1Н-имидазол-4-карбоксамид, TFA соль.

Пример 93 получали таким же образом, как пример 92, путем замены промежуточного соединения 25 на промежуточное соединение 24.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.61 (d, J = 6.3 Гц, 1Н), 8.21 (d, J = 1.9 Гц, 1Н), 7.86 (dd, J = 6.3, 1.9 Гц,

1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.8 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 8.5, 2.2 Гц, 1H), 6.59 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 5.28 (dd, J = 11.3, 6.1 Гц, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.32 (br. s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 0.98 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.58 - 0.48 (m, 1H) ppm. МС(ИЭР) m/z: 547.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 4.66 мин (метод D).

Пример 94. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-5-[(метилкарбамоил)амино]-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль

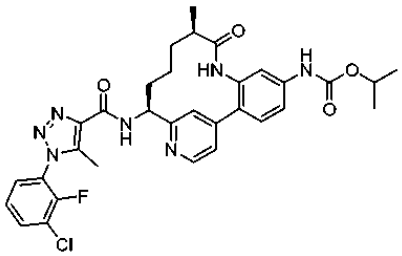


Пример 94. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-5-[(метилкарбамоил)амино]-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

К раствору примера 89 (0.02 г, 0.026 ммоль) в DCM (1 мл) и ацетонитрила (1 мл) добавляли бикарбонат натрия (6.49 мг, 0.077 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C в атмосфере аргона и затем добавляли раствор фосгена (20% в толуоле) (0.041 мл, 0.077 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и концентрировали. Остаток растворяли в ацетонитриле (1 мл) и DCM (1 мл) в атмосфере аргона и охлаждали до 0°C. Добавляли метанамин, HCl соль (5.22 мг, 0.077 ммоль) и TEA (7.18 мкл, 0.052 ммоль). Полученную в результате мутную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию концентрировали и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (8 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.73 (d, J = 6.3 Гц, 1H), 8.26 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.92 (dd, J = 6.2, 1.8 Гц, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 5.37 (dd, J = 11.3, 6.1 Гц, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 4H), 2.43 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 2H), 0.97 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.57 - 0.45 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 605.1 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.50 мин (метод A).

Пример 95. Пропан-2-ил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



Пример 95. Пропан-2-ил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

К раствору примера 89 (0.025 г, 0.032 ммоль), пиридина (0.013 мл, 0.161 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C добавляли изопропил хлорформиат (1M в толуоле) (0.097 мл, 0.097 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и быстро охлаждали MeOH. Смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (0.015 г, 61%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.75 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 8.27 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.94 (dd, J = 6.1, 1.9 Гц, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.5 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 3H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 11.3, 6.1 Гц, 1H), 4.99 (spt, J = 6.2 Гц, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.42 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.31 -2.21 (m, 1H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.3 Гц, 6H), 0.97 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.57 - 0.45 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 634.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.86 мин (метод A).

Следующие примеры в табл. 8 получали в соответствии с такой же методикой, как показано в примере 95. Хлорформиаты могут быть как из коммерческого источника, так и получены путем взаимодействия соответствующего спирта с различными реагентами, такими как фосген, трифосген. Хлорформиаты так же могут быть заменены активированными спиртами путем обработки спиртов 4-нитрофенил хлорформиатом.

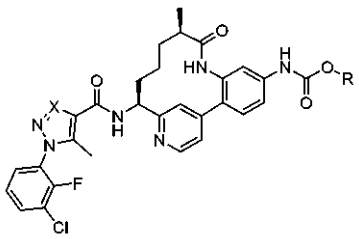
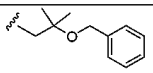
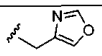
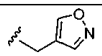
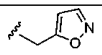
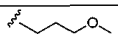
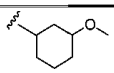
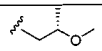
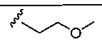
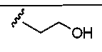
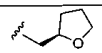
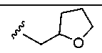
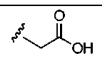
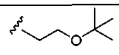
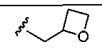
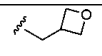
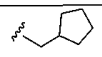
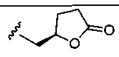
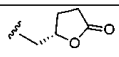
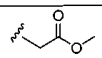
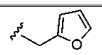
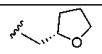
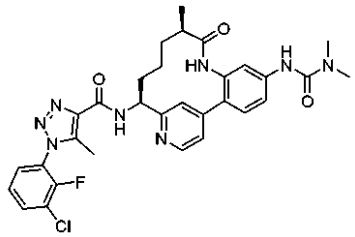


Таблица 8

Пример #	Стереохимия	X	R	M+H	RT, мин Метод A
96	Гомохиральное	N		650.3	6.18
97	Гомохиральное	N		676.2	6.37
98	Гомохиральное	N		648.4	5.92
99	Гомохиральное	N		754.4	8.21
100	Гомохиральное	N		673.2	6.15
101	Диастереомерная смесь	N		662.2	6.10
102	Диастереомерная смесь	N		676.2	6.41
103	Гомохиральное	N		673.1	6.07
104	Гомохиральное	N		673.1	6.11
105	Диастереомерная смесь	N		704.2	7.22
106	Гомохиральное из *цис*- диола	N		676.2	6.15
107	Гомохиральное из *цис*- диола	N		676.2	6.15
108	Гомохиральное из *транс*- диола	N		676.2	4.09
109	Гомохиральное из *транс*- диола	N		676.3	4.10
110	Диастереомерная смесь	N		690.3	4.07
111	Гомохиральное	N		673.2	6.46
112	Гомохиральное	N		673.1	6.48
113	Гомохиральное	N		673.3	6.49
114	Гомохиральное	N		664.2	4.09
115	Гомохиральное	N		664.2	5.94
116	Гомохиральное	N		678.2	7.18

117	Диастереомерная смесь	N		704.2	7.70
118	Гомохиральное	N		664.2	6.32
119	Гомохиральное	CH		649.3	6.11
120	Гомохиральное	CH		619.3	6.52
121	Гомохиральное	CH		635.3	5.92
122	Гомохиральное	CH		675.3	6.11
123	Диастереомерная смесь	CH		675.3	6.10
124	Гомохиральное	CH		649.2	5.41
125	Гомохиральное	CH		691.4	6.54
126	Диастереомерная смесь	CH		661.2	5.80
127	Гомохиральное	CH		661.3	5.73
128	Гомохиральное	CH		673.3	8.07
129	Гомохиральное	CH		689.3	6.20
130	Гомохиральное	CH		689.3	6.20
131	Гомохиральное	CH		682.2	5.46
132	Гомохиральное	CH		663.2	6.57
133	Гомохиральное	CH		671.2	7.05
134	Гомохиральное	CH		675.2	6.05

Пример 135. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-[(диметилкарбамоил)амино]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль

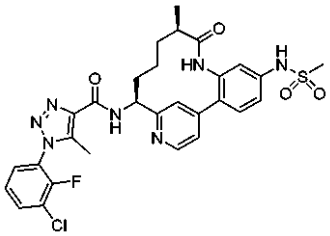


Пример 135. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-[(диметилкарбамоил)амино]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

Пример 135 получали таким же образом, как и пример 94, путем замены метанамина, HCl соль, на диметиламин, HCl соль.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.74 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 8.27 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.94 (dd, J = 6.2, 1.8 Гц, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.1, 6.7, 1.7 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 3H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 11.4, 6.2 Гц, 1H), 3.06 (s, 6H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.43 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.58 - 0.46 (m, 1H) ppm. МС(ИЭР) m/z: 619.1 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.64 мин (метод A).

Пример 136. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-метансульфонамидо-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль

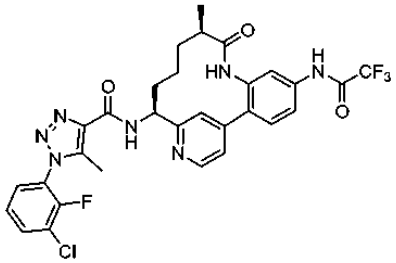


Пример 136. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-метансульфонамидо-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

К раствору примера 89 (Альтернативное, HCl соль) (0.012 г, 0.019 ммоль) в пиридине (0.5 мл, 6.18 ммоль) и DCM (1 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (2.3 мкл, 0.029 ммоль). Реакцию перемешивали при 0°C в течение 1 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (10 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.74 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 5.34 (dd, J = 11.1, 5.9 Гц, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.44 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.54 - 0.43 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 626.1 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.02 мин (метод A).

Пример 137. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-9-оксо-5-(трифторацетамидо)-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль

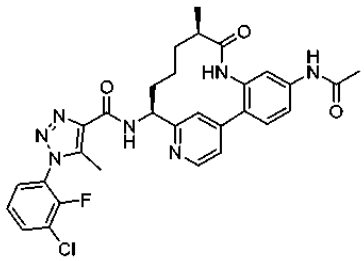


Пример 137. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-9-оксо-5-(трифторацетамидо)-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

Пример 137 получали таким же образом, как пример 136, с использованием примера 89.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.74 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.1, 6.7, 1.7 Гц, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 4H), 7.56 (ddd, J = 8.1, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 5.34 (dd, J = 11.1, 5.9 Гц, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 1H), 2.44 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.62 - 1.45 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.54 - 0.43 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 644.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 7.07 мин (метод A).

Пример 138. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-ацетамидо-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль



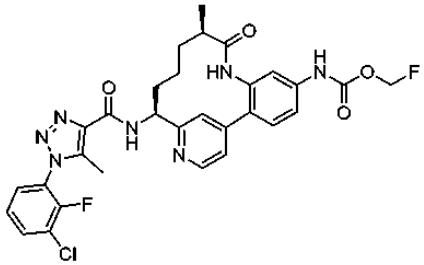
Пример 138. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-ацетамидо-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

Пример 138 получали таким же образом, как пример 136, путем замены метансульфонилхлорида на ацетилхлорид.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.75 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 8.22 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.91 (dd, J = 6.1, 1.7 Гц, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 8.5, 2.2 Гц, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.1, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.46 (td, J = 8.2, 1.5 Гц, 1H), 5.36 (dd, J = 11.3, 6.1 Гц, 1H), 2.81 -

2.74 (m, 1H), 2.43 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.07 -1.90 (m, 2H), 1.67 - 1.50 (m, 2H), 0.97 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.56 - 0.45 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 590.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.63 мин (метод А).

Пример 139. Фторметил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



139A. Фторметил карбонофлуоридат.

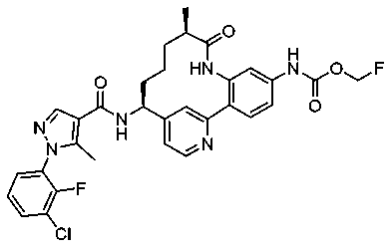
Смесь хлорметил карбонохлоридата (0.16 г, 1.241 ммоль), фторида калия (0.29 г, 4.99 ммоль) и 18-крон-6 (0.1 г, 0.378 ммоль) в ацетонитриле (2.5 мл) в герметично закрытой пробирке перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь применяли на следующей стадии без дополнительной очистки в виде 0.5 М раствора.

Пример 139. Фторметил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 139 получали таким же образом, как пример 136, путем замены метансульфонилхлорида на 139A.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.77 (d, J = 6.3 Гц, 1H), 8.28 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.95 (dd, J = 6.1, 1.9 Гц, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.7 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.46 (td, J = 8.1, 1.4 Гц, 1H), 5.86 - 5.83 (m, 1H), 5.76 - 5.72 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 11.3, 6.1 Гц, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.42 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.10 - 1.91 (m, 2H), 1.70 - 1.51 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.54 - 0.43 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 624.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.44 мин (метод А).

Пример 140. Фторметил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,18-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль

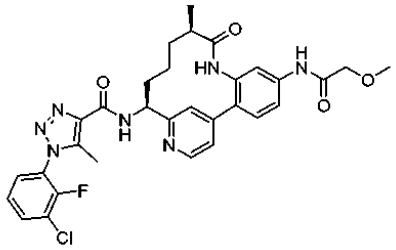


Пример 140. Фторметил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,18-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 140 получали таким же образом, как пример 139, путем замены примера 89 на пример 92.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8.62 (d, J = 5.78 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 7.57 (ddd, J = 1.79, 6.74, 8.25 Гц, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.14 (d, J = 6.05 Гц, 1H), 5.00 (td, J = 5.88, 11.62 Гц, 1H), 4.58-4.61 (m, 1H), 4.48-4.51 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 2.55 (dt, J = 2.75, 6.46 Гц, 1H), 2.24 (d, J = 1.10 Гц, 3H), 1.91-2.01 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 3H), 1.41 (dt, J = 6.33, 12.79 Гц, 1H), 1.27-1.36 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.88 Гц, 2H), 0.46-0.59 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 637.6 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.09 мин (метод А).

Пример 141. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-(2-метоксиацетамидо)-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль

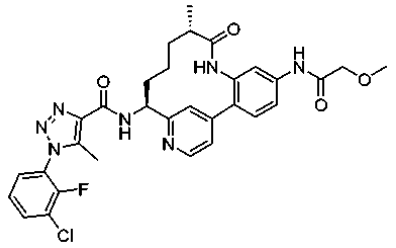


Пример 141. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-(2-метоксиацетамидо)-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

Пример 141 получали таким же образом, как пример 136, путем замены метансульфонилхлорида на 2-метоксиацетилхлорид.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8.63-8.69 (m, 1H), 8.60 (d, J = 5.78 Гц, 1H), 8.36 (d, J = 7.15 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (ddd, J = 1.65, 6.88, 8.25 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 5.24 (td, J = 6.53, 10.87 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.51-2.58 (m, 2H), 2.33 (s 3H), 1.97-2.09 (m, 2H), 1.30-1.44 (m, 2H), 0.81 (d, J = 6.88 Гц, 3H), 0.30-0.35 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 620.6 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.06 мин (метод А).

Пример 142. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10S,14S)-5-(2-метоксиацетамидо)-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль

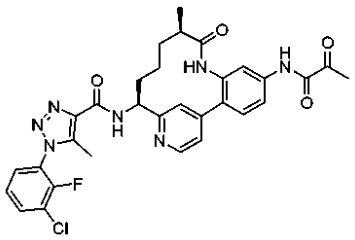


Пример 142. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10S,14S)-5-(2-метоксиацетамидо)-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

Пример 142 получали таким же образом, как пример 141, применяя другой изомер.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8.66 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.50 Гц, 1H), 8.35 (d, J = 6.60 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.64 (d, J = 2.20 Гц, 1H), 7.56 (dd, J = 2.20, 8.53 Гц, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.41 (ddd, J = 1.65, 6.53, 8.05 Гц, 1H), 7.33 (dt, J= 1.51, 8.18 Гц, 1H), 5.18 (td, J= 5.61, 11.62 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.34 (d, J= 1.10 Гц, 3H), 2.02-2.17 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 1H), 1.56-1.67 (m, 1H), 1.25-1.37 (m, 2H), 1.09 (d, J = 7.15 Гц, 3H), 0.74-0.87 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 620.6 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.11 мин (метод А).

Пример 143. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-9-оксо-5-(2-оксопропанамидо)-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль



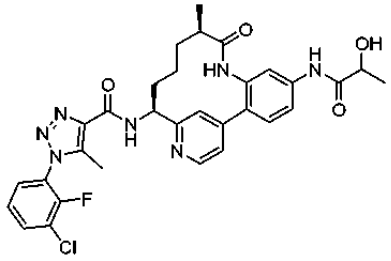
Пример 143. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-9-оксо-5-(2-оксопропанамидо)-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

Пример 143 получали таким же образом, как пример 136, путем замены метансульфонилхлорида на 2-оксопропаноилхлорид.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.72 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.91 (td, J = 7.6, 1.5 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.51 (td, J = 8.3, 1.4 Гц, 1H), 5.25 (dd, J = 10.6, 5.6 Гц, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.47 - 1.24 (m, 2H), 0.82 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.31 - 0.20 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 618.1 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.34 мин (метод А).

Пример 144. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-(2-гидроксипропанамидо)-10-метил-9-оксо-

8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль

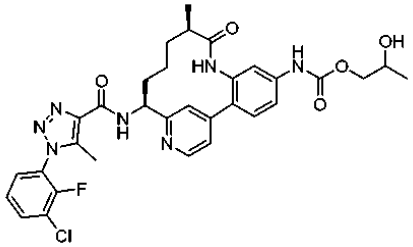


Пример 144. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-(2-гидроксипропанамидо)-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

К раствору примера 143 (0.019 г, 0.026 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли борогидрид натрия (2 мг, 0.052 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (8 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.75 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 5.9, 1.8 Гц, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.56 (ddd, J = 8.1, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.46 (td, J = 8.1, 1.4 Гц, 1H), 5.36 (dd, J = 11.1, 5.9 Гц, 1H), 4.29 (q, J = 6.9 Гц, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.43 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.97 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.56 - 0.44 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 620.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.62 мин (метод A).

Пример 145. 2-Гидроксипропил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



145A. 2-Оксопропил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат.

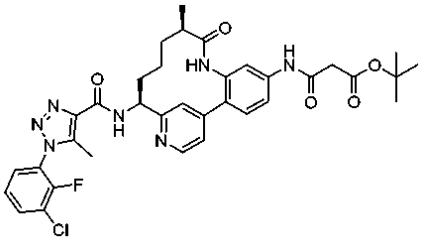
К раствору примера 89 (0.02 г, 0.032 ммоль) в DCM (1 мл) и ацетонитрила (1 мл) добавляли бикарбонат натрия (8.12 мг, 0.097 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C в атмосфере аргона и затем добавляли раствор фосгена (20% в толуоле) (0.051 мл, 0.097 ммоль). Еще через 2 ч реакцию концентрировали. Остаток растворяли в ацетонитриле (1 мл) и DCM (1 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. Добавляли 1-гидроксипропан-2-он (7.2 мг, 0.097 ммоль) и TEA (9 мкл, 0.064 ммоль) и полученную в результате мутную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выделением целевого продукта в виде желтого твердого вещества (11 мг, 18%). МС (ИЭР) m/z: 648.2 $(M+H)^+$.

Пример 145. 2-Гидроксипропил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

К раствору 145A (0.011 г, 5.77 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли $NaBH_4$ (0.655 мг, 0.017 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта в виде желтого твердого вещества (2 мг, выход 44%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.71 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.75 (dd, J = 5.8, 1.7 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.51 (dt, J = 8.5, 2.1 Гц, 1H), 7.46 (td, J = 8.2, 1.5 Гц, 1H), 5.34 (dd, J = 11.3, 5.8 Гц, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 3H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.44 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.65 - 1.46 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.3 Гц, 3H), 0.97 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.54 - 0.43 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 650.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.77 мин (метод A).

Пример 146. трет-Бутил 2-{[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамоил}ацетат, TFA соль

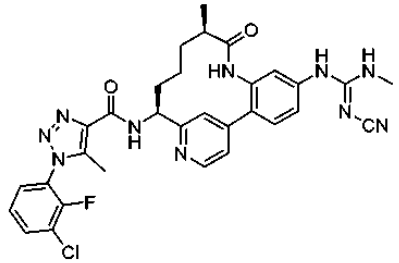


Пример 146. трет-Бутил 2-{[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамоил}ацетат, TFA соль.

К раствору примера 89 (0.02 г, 0.026 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 3-(трет-бутокси)-3-оксопропановую кислоту (0.012 г, 0.077 ммоль), EDC (9.88 мг, 0.052 ммоль), HOBT (7.89 мг, 0.052 ммоль) и DIPEA (0.023 мл, 0.129 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и при 55°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращено-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (12 мг, 57%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.76 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 8.25 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.93 (dd, J = 6.1, 1.9 Гц, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 2.1 Гц, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.1, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.46 (td, J = 8.1, 1.4 Гц, 1H), 5.37 (dd, J = 11.3, 6.1 Гц, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.43 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.08 - 1.90 (m, 2H), 1.68 - 1.43 (m, 11H), 0.97 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.56 - 0.45 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 690.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 7.03 мин (метод A).

Пример 147. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-[(E)-2-циано-1-метилкарбамимидамидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль



147A. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,4S)-5-{[(12)-(цианоимино)(фенокси)метил]амино}-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид.

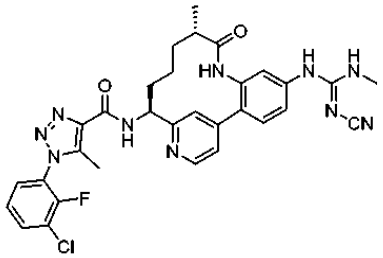
Смесь примера 89 (альтернативное, HCl соль) (10 мг, 0.016 ммоль), пиридина (10.42 мкл, 0.129 ммоль) и дифенил цианокарбонимидата (7.67 мг, 0.032 ммоль) в 2-пропаноле (0.15 мл) перемешивали в испытанном на герметичность сосуде при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением продукта (11 мг, 99%) в виде маслянистого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 692.7 $(M+H)^+$.

Пример 147. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-[(E)-2-циано-1-метилкарбамимидамидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

Смесь 147A (11 мг, 0.016 ммоль) и монометиламина (0.795 мл, 1.589 ммоль) в 2-пропаноле (0.2 мл) перемешивали в испытанном на герметичность сосуде при комнатной температуре в течение 1 ч. Снова добавляли монометиламин (0.795 мл, 1.589 ммоль), и реакцию перемешивали при комнатной температуре еще час. Реакцию концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (6.2 мг, 95%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8.62 (d, J = 5.78 Гц, 1H), 8.39 (d, J = 6.88 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (ddd, J = 1.51, 6.88, 8.12 Гц, 1H), 7.56 (dd, J = 1.38, 5.78 Гц, 1H), 7.51 (d, J= 8.53 Гц, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.42 (ddd, J = 1.65, 6.53, 8.05 Гц, 1H), 7.33 (dt, J = 1.38, 8.12 Гц, 1H), 7.28 (dd, J = 1.79, 8.39 Гц, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 5.96 (d, J = 3.58 Гц, 1H), 5.26 (td, J = 6.57, 11.07 Гц, 1H), 2.80 (d, J = 4.68 Гц, 3H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.01-2.09 (m, 2H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.77 (t, J = 12.10 Гц, 1H), 1.33-1.46 (m, 2H), 0.81 (d, J= 6.88 Гц, 3H), 0.24-0.36 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 629.6 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.92 мин (метод A).

Пример 148. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10S,14S)-5-[(E)-2-циано-1-метилкарбамимидамидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль

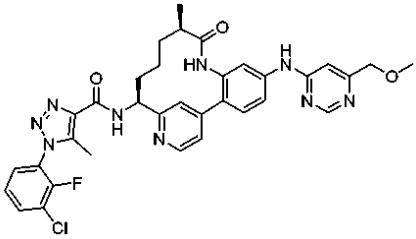


Пример 148. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10S,14S)-5-[(E)-2-циано-1-метилкарбамимидамидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

Пример 148 получали таким же образом, как пример 147, применяя другой изомер.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8.62 (d, J = 5.50 Гц, 1H), 8.33 (d, J = 6.88 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.25 Гц, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.26 (br. s., 1H), 5.90 (br. s., 1H), 5.13-5.20 (m, 1H), 2.80 (d, J= 4.95 Гц, 3H), 2.42 (d, J = 6.05 Гц, 1H), 2.35 (d, J = 0.55 Гц, 3H), 2.03-2.18 (m, 2H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 4H), 1.08 (d, J = 7.15 Гц, 3H), 0.88-83 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 629.6 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.90 мин (метод A).

Пример 149. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-{[6-(метоксиметил)пиримидин-4-ил]амино}-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль

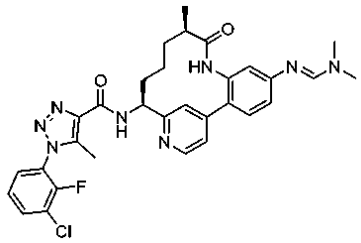


Пример 149. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-{ [6-(метоксиметил)пиримидин-4-ил]амино}-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

Раствор примера 89 (альтернативное, HCl соль) (0.01 г, 0.016 ммоль), 4-хлор-6-(метоксиметил)пиримидина (7.66 мг, 0.048 ммоль) и DIPEA (0.014 мл, 0.081 ммоль) в IPA (0.5 мл) нагревали при 150°C в течение 30 мин в условиях микроволн. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращено-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (5 мг, 33%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.80 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 8.76 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.06 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 5H), 7.56 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.46 (td, J = 8.1, 1.4 Гц, 1H), 7.04 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 5.35 (dd, J = 11.1, 5.9 Гц, 1H), 4.58 (d, J = 0.6 Гц, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.44 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.55 - 0.45 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 670.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 4.94 мин (метод A).

Пример 150. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-[(E)-[(диметиламино)метилиден]амино]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль



Пример 150. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-[(E)-[(диметиламино)метилиден]амино]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

Раствор примера 89 (альтернативное, HCl соль) (0.01 г, 0.016 ммоль), этил 2-бромпропаноата (4.37 мг, .0024 ммоль), KI (0.802 мг, 4.83 мкмоль) и K_2CO_3 (6.68 мг, 0.048 ммоль) в DMF (0.5 мл) перемешивали при 120°C в течение 5 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выделением продукта (3.5 мг, 26%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.80 - 8.70 (m, 2H), 8.00 (br. s., 1H), 7.85 - 7.72 (m, 3H), 7.60 -7.50 (m,

2H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 5.33 (dd, J = 10.7, 5.8 Гц, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.44 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.01 -1.86 (m, 2H), 1.62 - 1.44 (m, 2H), 0.97 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.60 - 0.47 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 603.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 3.93 мин (метод А).

Следующие примеры в табл. 9 синтезировали, используя методики, подобные тем, которые описаны в примере 149.

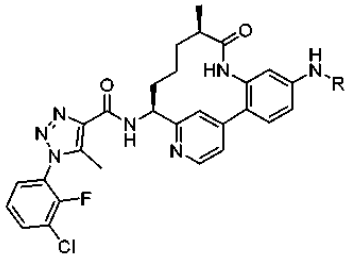
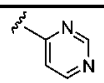
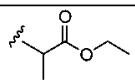
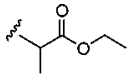
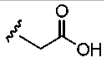
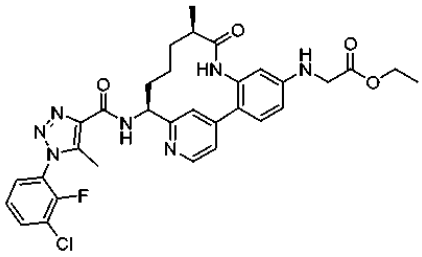


Таблица 9

Пример #	Стереохимия	R	M+H	RT, мин Метод А
151	Гомохиральное		626.2	5.83
152	Гомохиральное		626.2	6.08
153	Гомохиральное Раньше элюирумый диастереомер		648.1	6.58
154	Гомохиральное Позже элюирумый диастереомер		648.2	6.65
155	Гомохиральное		606.1	4.00

Пример 156. Этил 2-{[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]амино}ацетат, TFA соль



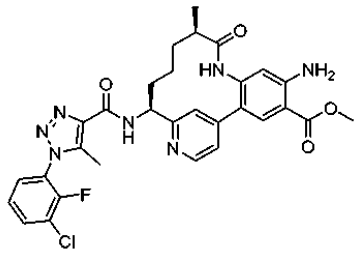
Пример 156. Этил 2-{[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]амино}ацетат, TFA соль.

К раствору примера 89 (альтернативное, HCl соль) (0.013 г, 0.021 ммоль) и этил 2-оксоацетата (6.23 мкл, 0.031 ммоль) в MeOH (0.5 мл) добавляли уксусную кислоту (1.2 мкл, 0.021 ммоль) с последующим добавлением цианоборогидрида натрия (1.3 мг, 0.021 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (11 мг, 59%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.63 (d, J = 6.3 Гц, 1H), 8.24 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.88 (dd, J = 6.2, 1.8 Гц, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.1, 6.7, 1.7 Гц, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.46 (td, J = 8.1, 1.4 Гц, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 2.3 Гц, 1H), 6.51 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 5.36 (dd, J = 11.6, 6.1 Гц, 1H), 4.22 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.43 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.74 - 1.52 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 0.98 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.59 - 0.47 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 634.2 $(M+H)^+$. Аналитическая

ВЭЖХ, время удерживания = 6.31 мин (метод А).

Пример 157. Метил (10R,14S)-5-амино-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-4-карбоксилат, 2 TFA соль



157A. трет-Бутил N-[(10R,14S)-5-амино-4-иодо-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]карбамат.

К раствору примера 89A (0.05 г, 0.122 ммоль) в MeOH (2.5 мл) при 0°C добавляли монохлорид иода (0.030 г, 0.183 ммоль) в DCM (1.0 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток повторно растворяли в EtOAc, промывали насыщенным $NaHCO_3$, концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (0.061 г, 93%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 537.2 $(M+H)^+$.

157B. Метил (10R,14S)-5-амино-14-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-4-карбоксилат.

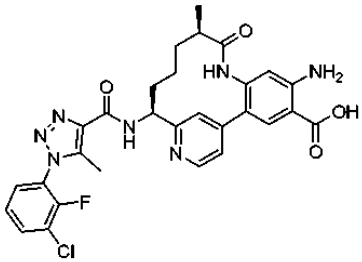
Смесь $Pd(OAc)_2$ (0.8 мг, 3.73 мкмоль), DPPF (2 мг, 3.73 мкмоль), K_2CO_3 (0.015 г, 0.112 ммоль), TEA (5.2 мкл, 0.037 ммоль) и 157A (0.02 г, 0.037 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) и MeOH (1 мл) вакуумировали и три раза заполняли аргоном. CO барботировали в раствор через иглу в течение 3 мин и смесь нагревали в атмосфере баллонного CO при 70°C в течение 3 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали водой, концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (0.012 г, 69%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 469.3 $(M+H)^+$.

Пример 157. Метил (10R,14S)-5-амино-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-4-карбоксилат, 2 TFA соль.

Пример 157 получали таким же образом, как пример 89, путем замены примера 89A на 157B.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.68 (d, J = 6.3 Гц, 1H), 8.22 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 6.2, 1.8 Гц, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.1, 6.5, 1.4 Гц, 1H), 7.46 (td, J = 8.1, 1.4 Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 11.6, 6.1 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.43 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.74 - 1.53 (m, 2H), 0.96 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.55 - 0.43 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 606.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.19 мин (метод А).

Пример 158. (10R,14S)-5-Амино-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-4-карбоновая кислота, 2 TFA соль

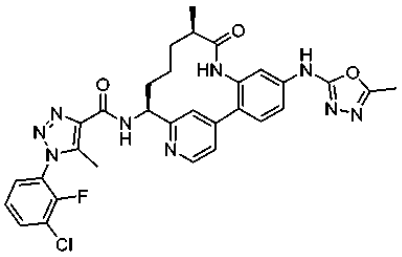


Пример 158. (10R,14S)-5-Амино-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-4-карбоновая кислота, 2 TFA соль.

К раствору примера 157 (0.009 г, 10.79 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли 1н. NaOH (0.108 мл, 0.108 ммоль). Реакцию перемешивали при 50°C в течение 24 ч. Реакцию быстро охлаждали TFA и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выделением целевого продукта (6 мг, выход 65%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.65 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 11.3, 6.1 Гц, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.71 - 1.49 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.55 - 0.44 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 592.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.59 мин (метод А).

Пример 159. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-5-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино]-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль



159A. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-изотиоцианато-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид.

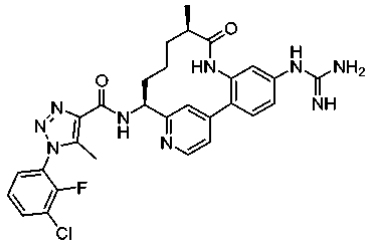
К раствору примера 89 (альтернативное, исходное) (36 мг, 0.066 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C добавляли по каплям 1,1'-тиокарбонилбис(пиридин-2(1H)-он) (15.26 мг, 0.066 ммоль) в дихлорметане (0.5 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (10 мг, 25%). МС (ИЭР) m/z: 592.3 $(M+H)^+$.

Пример 159. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-5-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино]-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$] нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

Смесь 159A (10 мг, 0.017 ммоль) и ацетогидразида (1.255 мг, 0.017 ммоль) в THF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток брали с DMF (1 мл) и добавляли EDC (13.00 мг, 0.068 ммоль) и TEA (0.014 мл, 0.102 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (4.5 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.78 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 8.29 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.96 (dd, J = 6.1, 1.7 Гц, 1H), 7.85 (ddd, J = 8.1, 6.7, 1.7 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.49 (td, J= 8.1, 1.4 Гц, 1H), 5.40 (dd, J = 11.3, 6.1 Гц, 1H), 3.31 (m, 3H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.77 - 1.52 (m, 2H), 1.01 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.54 (d, J = 11.6 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 629.9 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.85 мин (метод A).

Пример 160. N-[(10R,14S)-5-Карбамимидамидо-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль

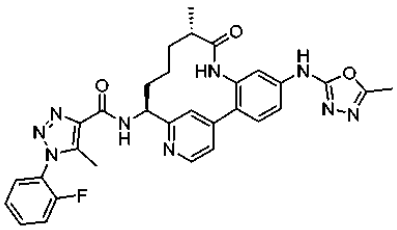


Пример 160. N-[(10R,14S)-5-Карбамимидамидо-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

К смеси 159A (31 мг, 0.053 ммоль) и ацетогидразида (3.89 мг, 0.053 ммоль) добавляли THF (1 мл) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию концентрировали. Остаток переносили в DCM (1.4 мл), охлаждали до 0°C и добавляли TFA (0.6 мл, 7.79 ммоль). Реакцию перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакцию концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (11 мг, 78%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.81 (d, J = 5.5 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.88 -7.79 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 5.6, 1.8 Гц, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.26 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 5.37 (dd, J= 11.0,5.8 Гц, 1H), 3.36 (m, 6H), 2.81 -2.71 (m, 1H), 2.48 (d, J= 1.1 Гц, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.57 (d, J = 12.7 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 590.0 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 4.82 мин (метод A).

Пример 161. 1-(2-Фторфенил)-5-метил-N-[(10S,14S)-10-метил-5-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино]-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль

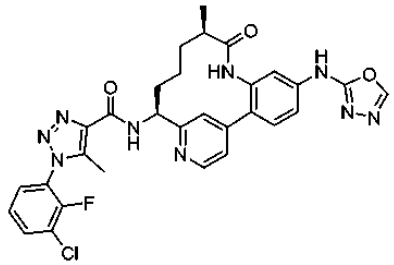


Пример 161. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10S,14S)-10-метил-5-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино]-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

Пример 161 получали таким же образом, как пример 159, применяя соответствующий амин промежуточного соединения.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.77 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.89 (dd, J = 5.8, 1.7 Гц, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.69 - 7.54 (m, 4H), 7.53 -7.45 (m, 2H), 5.29 (dd, J = 10.7, 5.2 Гц, 1H), 3.32 (m, 3H), 2.56 - 2.42 (m, 7H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 1.30 - 1.26 (m, 3H), 1.13 -0.98 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 596.0 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.16 мин (метод A).

Пример 162. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-5-[(1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино]-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль

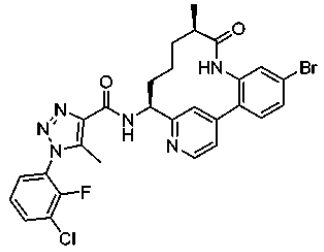


Пример 162. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-5-[(1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино] -9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$] нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

Пример 162 получали таким же образом, как пример 159, путем замены ацетогидразида на формогидразид.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8.60 (d, J = 5.50 Гц, 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.34 (d, J= 6.88 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (ddd, J = 1.65,6.74,8.12 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 1.93 Гц, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 5.09-5.22 (m, 1H), 3.03 (dq, J = 4.95, 7.24 Гц, 1H), 2.35 (d, J = 1.10 Гц, 3H), 2.30-2.10 (m, 3H), 1.60-1.73 (m, 2H), 1.25-1.37 (m, 3H), 1.11 (d, J = 7.15 Гц, 3H), 0.85 (dd, J = 3.44, 11.69 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 616.6 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.80 мин (метод A).

Пример 163. N-[(10R,14S)-5-Бром-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль



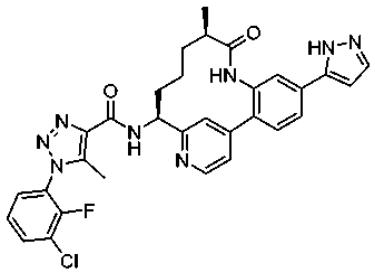
Пример 163. N-[(10R,14S)-5-Бром-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

К смеси бромида меди(II) (58.3 мг, 0.261 ммоль) и трет-бутилнитрита (0.034 мл, 0.290 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) при 0°C добавляли раствор примера 89 (альтернативное, исходное) (159 мг, 0.290 ммоль) в ацетонитриле (1 мл). Реакцию оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию быстро охлаждали 1н. HCl (2.0 мл) и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого

продукта (90 мг, 41%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.78 (d, J = 5.5 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 5.35 (dd, J = 11.0, 5.8 Гц, 1H), 3.31 (m, 2 H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.49 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.22 (br. s., 1H), 2.04 - 1.84 (m, 2H), 1.65 - 1.45 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.51 (d, J = 12.1 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 612.8 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 7.73 мин (метод A).

Пример 164. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-9-оксо-5-(1H-пиразол-5-ил)-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль

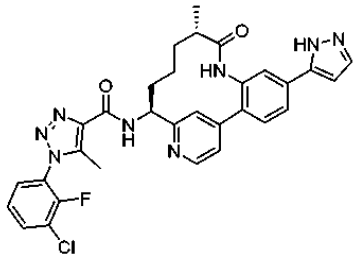


Пример 164. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-9-оксо-5-(1H-пиразол-5-ил)-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

Смесь примера 163 (10 мг, 0.016 ммоль), (1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты (3.66 мг, 0.033 ммоль) и Cs_2CO_3 (16 мг, 0.049 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (1 мл) и воде (0.2 мл) дегазировали в течение 15 мин. К этой смеси затем добавляли тетракис-палладий (2 мг, 1.63 мкмоль). Реакцию нагревали при 120°C в условиях микроволн в течение 20 мин. Смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (2.3 мг, 19%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.76 (d, J = 5.5 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.0, 1.7 Гц, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 3H), 7.76 - 7.69 (m, 3H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.46 (td, J=8.2, 1.5 Гц, 1H), 6.80 (d, J= 2.5 Гц, 1H), 5.36 (dd, J= 11.0, 6.1 Гц, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 3H), 2.29 - 2.14 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 2H), 1.66 - 1.43 (m, 2H), 1.03 - 0.96 (m, 3H), 0.53 (d, J = 12.1 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 598.9 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 1.37 мин (метод C).

Пример 165. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10S,14S)-10-метил-9-оксо-5-(1H-пиразол-5-ил)-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль

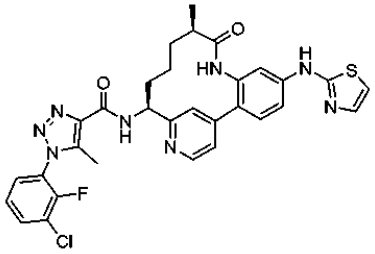


Пример 165. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10S,14S)-10-метил-9-оксо-5-(1H-пиразол-5-ил)-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

Пример 165 получали таким же образом, как пример 164, применяя другой изомер.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.76 (d, J = 5.5 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.0, 1.7 Гц, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 3H), 7.76 - 7.69 (m, 3H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.46 (td, J= 8.2, 1.5 Гц, 1H), 6.80 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 5.36 (dd, J = 11.0, 6.1 Гц, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 3H), 2.29 - 2.14 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 2H), 1.66 - 1.43 (m, 2H), 1.03 - 0.96 (m, 3H), 0.53 (d, J = 12.1 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 598.9 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.27 мин (метод A).

Пример 166. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-9-оксо-5-[(1,3-тиазол-2-ил)амино]-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль

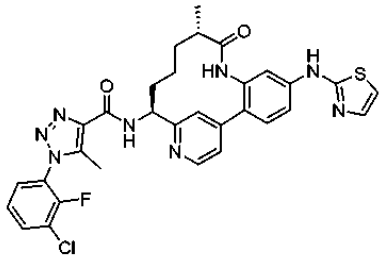


Пример 166. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-9-оксо-5-[(1,3-тиазол-2-ил)амино]-8,16-диазатрицикло[13.3.1.0^{2,7}]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль..

Сосуд, содержащий карбонат калия (16.94 мг, 0.123 ммоль), тиазол-2-амин (2.455 мг, 0.025 ммоль), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (2.376 мг, 4.90 мкмоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (1.122 мг, 1.226 мкмоль) продували струей аргона и герметично закрывали крышкой. Отдельный сосуд, испытанный на герметичность, оснащенный магнитной мешалкой, пример 163 (15 мг, 0.025 ммоль), t-бутанол (0.3 мл), уксусную кислоту (1 капля) и (1 капля) продували путем барботирования аргона через жидкость в течение 10 мин. Быстро добавляли содержимое первого сосуда и второй сосуд герметично закрывали. Реакцию нагревали при 110°C в течение 4.5 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакцию концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (2.5 мг, 12%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8.58 (d, J = 5.50 Гц, 1H), 8.42 (d, J = 7.15 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67 (ddd, J = 1.65, 6.88, 8.25 Гц, 1H), 7.46-7.54 (m, 4H), 7.42 (ddd, J = 1.65, 6.53, 8.05 Гц, 1H), 7.33 (dt, J = 1.38, 8.12 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 3.85 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 3.85 Гц, 1H), 5.22-5.31 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.92-2.08 (m, 2H), 1.77-1.81 (m, 2H), 1.32-1.48 (m, 3H), 0.82 (d, J = 6.88 Гц, 3H), 0.26-0.36 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 631.6 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.13 мин (метод A).

Пример 167. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10S,14S)-10-метил-9-оксо-5-[(1,3-тиазол-2-ил)амино]-8,16-диазатрицикло[13.3.1.0^{2,7}]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль



Пример 167. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10S,14S)-10-метил-9-оксо-5-[(1,3-тиазол-2-ил)амино]-8,16-диазатрицикло[13.3.1.0^{2,7}]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

Пример 167 получали таким же образом, как пример 166, применяя другой изомер.

^{1}H ЯМР (500 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8.59 (d, J = 5.50 Гц, 1H), 8.38 (d, J = 7.15 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (ddd, J = 1.65, 6.81, 8.32 Гц, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.42 (ddd, J = 1.51, 6.53, 8.18 Гц, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.23 (d, J = 3.58 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 3.85 Гц, 1H), 5.09-5.19 (m, 1H), 2.36 (d, J = 0.83 Гц, 3H), 2.02-2.17 (m, 4H), 1.97-2.00 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 3H), 1.25-1.37 (m, 2H), 1.10 (d, J = 7.15 Гц, 3H), 0.88-0.82 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 631.6 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.11 мин (метод A).

Следующие примеры в табл. 10 синтезировали, используя методики, подобные тем, которые показаны в примере 164. Пример 171 представлял собой обычный побочный продукт реакции связывания.

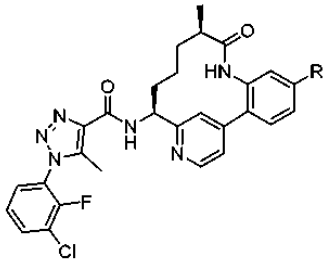
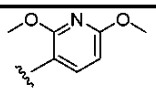
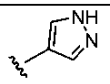
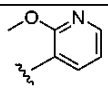
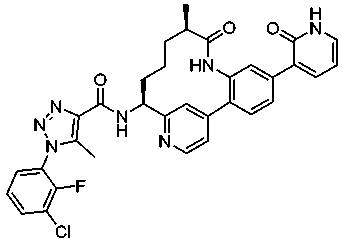


Таблица 10

Пример #	Стереохимия	R	M+H	RT, мин Метод A
168	Гомохиральное		670.0	8.34
169	Гомохиральное		598.9	6.06
170	Гомохиральное		639.9	7.45
171	Гомохиральное	H	532.9	6.55

Пример 172. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-9-оксо-5-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль

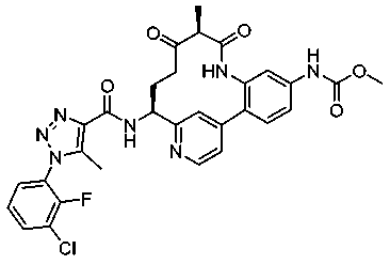


Пример 172. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-9-оксо-5-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид, TFA соль.

К раствору примера 170 (4 мг, 6.25 мкмоль) в воде (0.50 мл) и диоксане (0.2 мл) добавляли концентрированную HCl (0.011 мл, 0.375 ммоль). Реакцию перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (1.4 мг, 29%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.78 (d, J = 5.5 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 3H), 7.79 (dd, J = 5.5, 1.7 Гц, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.60 (ddd, J = 8.0, 6.4, 1.5 Гц, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 6.60 -6.52 (m, 1H), 5.39 (dd, J = 11.0, 5.8 Гц, 1H), 3.32 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.49 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 1.00 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.55 (d, J = 12.1 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 625.9 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.87 мин (метод A).

Пример 173. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9,11-диоксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



173A. трет-Бутил N-[(10R,14S)-11-гидрокси-5-[(метоксикарбонил)амино]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,15(19), 16-гексаен-14-ил]карбамат и трет-бутил N-[(10R,14S)-12-гидрокси-5-[(метоксикарбонил)амино]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,15(19),16-гексаен-14-ил]карбамат (смесь 1:1).

раствору 2J (634 мг, 1.36 ммоль) в THF (13.6 мл) при 0°C добавляли по каплям комплекс боран-тетрагидрофуран (4.08 мл, 4.08 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2.5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли ацетат натрия (9.06 мл, 27.2 ммоль) с последующим добавлением по каплям пероксида водорода (4.16 мл, 40.8 ммоль). Реакцию нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 8 ч. Смесь разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенный органический слой промывали концентрированным солевым раство-

ром, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH/DCM) с выходом смеси двух продуктов (323 мг, 49%) в виде светло-серого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 485.1 $(M+H)^+$.

173B. трет-Бутил N-[(10R,14S)-5-[(метоксикарбонил)амино]-10-метил-9,11-диоксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,15(19),16-гексаен-14-ил]карбамат и трет-бутил N-[(10R,14S)-5-[(метоксикарбонил)амино]-10-метил-9,12-диоксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,15(19),16-гексаен-14-ил]карбамат (смесь 1:1).

173A (смесь диастереомеров 1:1) (116 мг, 0.239 ммоль) растворяли в DCM (2.4 мл) и добавляли реагент Мартина (132 мг, 0.311 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Смесь разбавляли DCM, промывали H_2O, концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом 1:1 смеси региоизомеров (78 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 483.1 $(M+H)^+$.

173C. Метил N-(10R,14S)-14-амино-10-метил-9,11-диоксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,15(19),16-гексаен-5-ил]карбамат и 173D, метил N-[(10R,14S)-14-амино-10-метил-9,12-диоксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,15(19),16-гексаен-5-ил]карбамат.

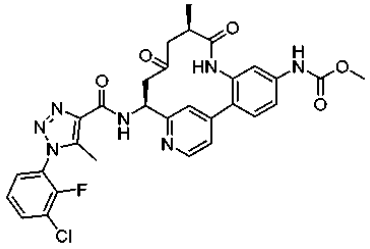
173B (смесь региоизомеров 1:1) (78 мг, 0.162 ммоль) суспендировали в DCM (3 мл) и добавляли TFA (0.623 мл, 8.08 ммоль). Реакция принимала вид прозрачного светло-коричневатого раствора, и ее перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом 173C, ранее элюируемого региоизомера (40 мг, 38%) в виде коричневатого масла и 173D, позже элюируемого региоизомера (27 мг, 26%) в виде коричневатого масла. МС (ИЭР) m/z: 383.1 $(M+H)^+$.

Пример 173. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9,11-диоксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 173 получали таким же образом, как пример 63, путем замены 2M на 173C.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 9.69 (s, 1H), 8.76 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 7.90 - 7.77 (m, 2H), 7.70 - 7.40 (m, 6H), 5.30 (dd, J = 10.0, 6.5 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.52 - 2.36 (m, 5H), 1.24 (d, J = 6.6 Гц, 3H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 619.9 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.98 мин (метод A).

Пример 174. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9,12-диоксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль

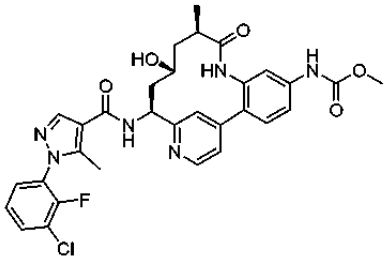


Пример 174. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9,12-диоксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 174 получали таким же образом, как пример 173, путем замены 173C на 173D.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.78 (d, J = 5.5 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 3H), 7.79 (dd, J = 5.5, 1.7 Гц, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.60 (ddd, J = 8.0, 6.4, 1.5 Гц, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 6.60 - 6.52 (m, 1H), 5.39 (dd, J = 11.0, 5.8 Гц, 1H), 3.32 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.49 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 1.00 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.55 (d, J= 12.1 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 620.1 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 7.86 мин (метод A).

Пример 175. Метил N-[(10R,12R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-12-гидрокси-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7), 3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



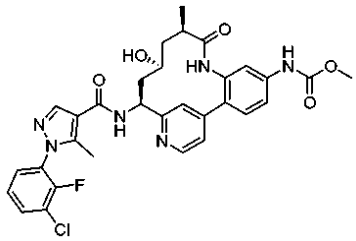
175A. К раствору 2J (68.9 мг, 0.148 ммоль) в THF (1477 мкл) при 0°C добавляли по каплям комплекс боран-тетрагидрофуран (443 мкл, 0.443 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Добавляли по каплям 3 M NaOAc (985 мкл, 2.95 ммоль) и H_2O_2 (453 мкл, 4.43 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и разбавляли H_2O. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Дальнейшую очистку проводили с использованием колонки Chiral OD (подвижная фаза: 50% MeOH/EtOH: 50% гептан) с получением 175A (второй пик) в виде диастереомерной смеси (7 мг, 10%). Другие региоизомеры, 175B (первый пик) (5 мг, 6%) и 175C (третий пик) (3 мг, 4%), отделяли как метил N-[(10R,14S)-14-{[(трет-бутокси)карбонил] амино}-11-гидрокси-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат в виде гомохиральных соединений. МС (ИЭР) m/z: 485.1 $(M+H)^+$.

Пример 175. Метил N-[(10R,12R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-12-гидрокси-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

К раствору 175A (7.1 мг, 0.015 ммоль) в CH_2Cl_2 (0.5 мл) добавляли TFA (0.034 мл, 0.440 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин и концентрировали. Остаток повторно растворяли в DMF (0.3 мл) и добавляли промежуточное соединение 25 (3.73 мг, 0.015 ммоль) с последующим добавлением EDC (4.21 мг, 0.022 ммоль), HOBT (3.37 мг, 0.022 ммоль) и основания Хунига (0.026 мл, 0.147 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта, позже элюируемого изомера, в виде белого твердого вещества (2 мг, 18%). Стереохимию определяли с помощью рентгеновской кристаллографии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.78 (d, J = 5.5 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 3H), 7.79 (dd, J = 5.5, 1.7 Гц, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.60 (ddd, J = 8.0, 6.4, 1.5 Гц, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 6.60 - 6.52 (m, 1H), 5.39 (dd, J = 11.0, 5.8 Гц, 1H), 3.32 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.49 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.66 - 1.49 (m, 2H), 1.00 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.55 (d, J = 12.1 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 621.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.13 мин (метод A).

Пример 176. Метил N-[(10R,12S,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-12-гидрокси-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль

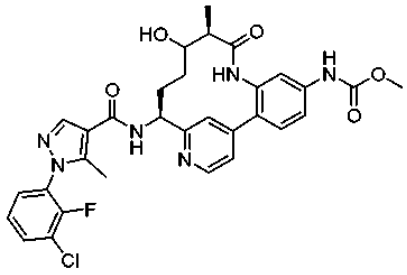


Пример 176. Метил N-[(10R,12S,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-12-гидрокси-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 176 получали таким же образом, как пример 175, и выделяли как ранее элюируемый изомер на конечной стадии.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 9.63 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 5.9, 1.5 Гц, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.1, 6.7, 1.7 Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.1 Гц, 2H), 7.45 (ddd, J = 8.0, 6.4, 1.8 Гц, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 5.32 (dd, J = 11.1, 4.8 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.37 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.33 (dt, J = 14.0, 4.7 Гц, 1H), 2.18 (ddd, J = 14.0, 11.2, 5.6 Гц, 1H), 1.47 (dd, J = 12.8, 7.3 Гц, 1H), 1.33 -1.25 (m, 1H), 1.12 (d, J= 6.9 Гц, 3H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 621.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.10 мин (метод A).

Пример 177. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-11-гидрокси-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль

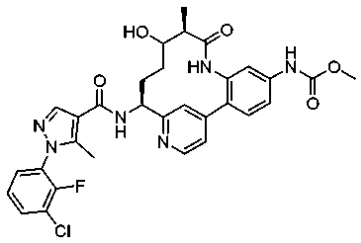


Пример 177. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-11-гидрокси-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 177 получали таким же образом, как пример 175, путем замены 175A на 175B.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 9.70 (s, 1H), 8.70 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 8.24 - 8.21 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 6.1, 1.7 Гц, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.63 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 5.46 (dd, J = 7.3, 5.6 Гц, 1H), 3.83 - 3.78 (s, 3H), 2.94 (quin, J = 6.5 Гц, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 5H), 2.21 -2.12 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.71 (dt, J = 14.6, 7.6 Гц, 1H), 1.20 (d, J = 6.9 Гц, 3H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 621.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.04 мин (метод A).

Пример 178. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-11-гидрокси-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль

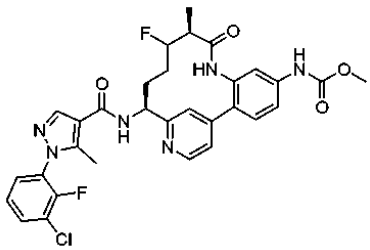


Пример 178. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-11-гидрокси-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 178 получали таким же образом, как пример 175, путем замены 175A на 175C.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 9.70 (s, 1H), 8.70 (d, J = 6.3 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 6.2, 1.8 Гц, 1H), 7.78 -7.72 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 8.4, 2.1 Гц, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.1, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 5.47 (dd, J = 10.2, 5.8 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.66 (quin, J = 6.9 Гц, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.06 (d, J = 7.2 Гц, 3H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 621.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.09 мин (метод A).

Пример 179. Метил N-[(10S,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-11-фтор-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



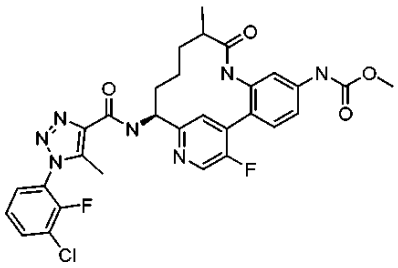
179A. Метил N-[(10S,14S)-14-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-11-фтор-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека4(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат.

К раствору 175B (25 мг, 0.052 ммоль) в DCM (1 мл) при -78°C добавляли DAST (10.76 мкл, 0.077 ммоль). Реакцию перемешивали при -78°C в течение 10 мин и затем медленно нагревали до комнатной температуры. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом продукта в виде гомохирального соединения (2.3 мг, 7%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 9.67 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 5.36 (dd, J = 11.6, 6.1 Гц, 1H), 5.26 - 5.08 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.22 - 3.18 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.84 - 0.63 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 487.0 $(M+H)^+$. Аналитическая

ВЭЖХ, время удерживания = 6.97 мин (метод А).

Пример 180. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-амидо]-18-фтор-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль

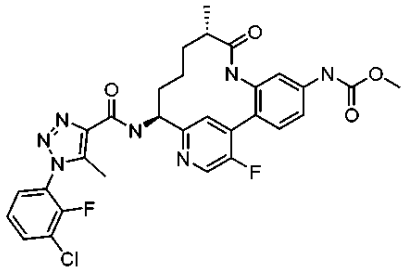


Пример 180. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-амидо]-18-фтор-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 180 получали таким же образом, как пример 2, применяя 4-бром-5-фторпиколинальдегид в качестве исходного материала и заменяя промежуточное соединение 11 на промежуточное соединение 21. Промежуточные соединения получали как диастереомеры с выходом примера 180 в виде диастереомерной смеси.

^{1}Н ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.90 (d, J = 3.0 Гц, 1Н), 8.09 (d, J = 6.5 Гц, 1Н), 7.88 - 7.76 (m, 1Н), 7.71 - 7.60 (m, 2Н), 7.59 - 7.52 (m, 1Н), 7.52 - 7.40 (m, 2Н), 5.32 (dd, J = 11.3, 6.0 Гц, 1Н), 3.78 (s, 3Н), 3.66 (s, 2Н), 2.70 (br. s., 1Н), 2.44 (s, 3Н), 2.26 (d, J = 10.0 Гц, 1Н), 2.05 - 1.88 (m, 1Н), 1.87 - 1.70 (m, 1Н), 1.50 (br. s., 2Н), 0.96 (d, J = 6.8 Гц, 3Н), 0.66 (br. s., 1Н) ppm. МС (ИЭР) m/z: 624.1 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 8.07 мин (метод А).

Пример 181. Метил N-[(10S,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-амидо]-18-фтор-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль

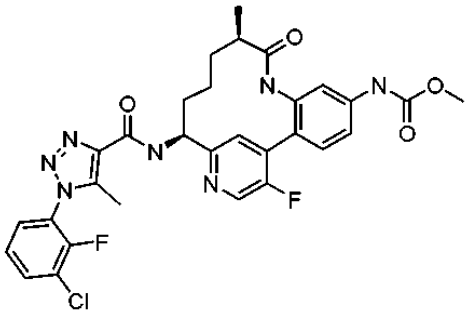


Пример 181. Метил N-[(10S,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-амидо]-18-фтор-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 180 подвергали хиральному разделению с помощью ВЭЖХ, используя колонку CHIRALCEL® OJ-H и смесь 15% метанол/85% CO_2 как подвижную фазу. Пик 1 получали как пример 181.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.86 (d, J = 3.0 Гц, 1Н), 7.91 (d, J = 6.3 Гц, 1Н), 7.85 - 7.75 (m, 1Н), 7.67 - 7.58 (m, 2Н), 7.58 - 7.40 (m, 3Н), 5.23 (dd, J = 10.2, 5.1 Гц, 1Н), 3.77 (s, 4Н), 3.66 (s, 1Н), 2.44 (s, 3Н), 2.26 - 2.08 (m, 1Н), 1.98 (br. s., 1Н), 1.67 - 1.39 (m, 2Н), 1.29 (d, J = 5.0 Гц, 2Н), 1.19 (d, J = 7.0 Гц, 3Н), 1.13 - 0.98 (m, 1Н) ppm. МС (ИЭР) m/z: 624.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 8.07 мин (метод А).

Пример 182. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-амидо]-18-фтор-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



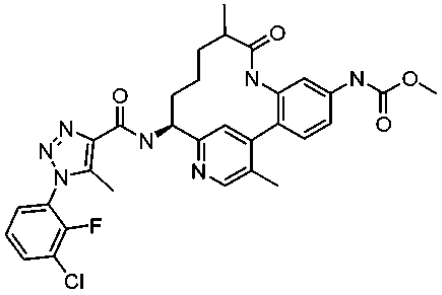
Пример 182. Метил N-[(10S,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-амидо]-18-фтор-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-

ил]карбамат, TFA соль.

Пример 180 подвергали хиральному разделению с помощью ВЭЖХ, используя колонку CHIRALCEL® OJ-H и смесь 15% метанол/85% CO_2 как подвижную фазу. Пик 2 получали как пример 182.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.90 (d, J = 3.0 Гц, 1H), 8.09 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 5.32 (dd, J = 11.3, 6.0 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.70 (br. s., 1H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 1H), 1.50 (br. s., 2H), 0.96 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 0.66 (br. s., 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 624.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 8.07 мин (метод A).

Пример 183. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10,18-диметил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль

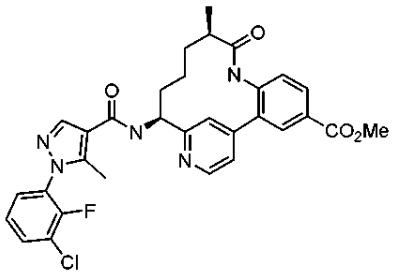


Пример 183. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10,18-диметил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 183 получали таким же образом, как пример 2, применяя 4-бром-5-метилпиколинальдегид в качестве исходного материала и заменяя промежуточное соединение 11 на промежуточное соединение 21. Промежуточные соединения получали как диастереомеры с образованием примера 183 в виде диастереомерной смеси.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.67 (s, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.63 -7.41 (m, 5H), 5.32 (dd, J = 11.3, 6.0 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.70 (br. s., 1H), 2.50 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 1H), 1.50 (br. s., 2H), 0.96 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 0.66 (br. s., 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 620.1 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.53 мин (метод A).

Пример 184. Метил (10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-4-карбоксилат, TFA соль

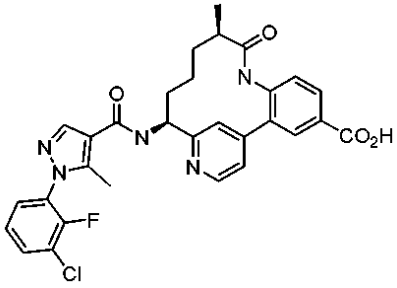


Пример 184. Метил (10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-4-карбоксилат, TFA соль.

Пример 184 получали таким же образом, как пример 2, путем замены 2-амино-4-нитрофенилбороновой кислоты на (2-амино-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту на стадии 2C и заменяя промежуточное соединение 11 на промежуточное соединение 25. Диастереомерную смесь разделяли на стадии 2J. Диастереомер A, раньше элюируемый изомер путем хроматографии на силикагеле, использовали для образования гомохирального конечного продукта.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.84 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 2H), 8.27 - 8.12 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 5.9, 1.8 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.53 - 7.30 (m, 3H), 5.28 (dd, J = 11.4, 6.2 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.68 - 1.49 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.62 - 0.46 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 590.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.53 мин (метод A).

Пример 185. (10R,14S)-14-[1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-4-карбоновая кислота, TFA соль

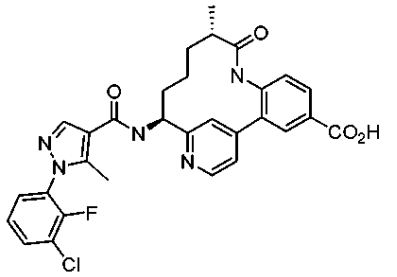


Пример 185. (10R,14S)-14-[1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-4-карбоновая кислота.

К раствору примера 184 (12.15 мг, 0.017 ммоль) в THF (173 мкл) добавляли LiOH (34.5 мкл, 0.069 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 0.1 мл 1н. HCl и смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением целевого продукта (8.8 мг, 73%) в виде прозрачного стекла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.82 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 8.36 -8.29 (m, 2H), 8.27 - 8.17 (m, 2H), 8.01 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 7.70 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 3H), 5.27 (dd, J = 11.1, 6.1 Гц, 1H), 2.82 - 2.72 (m, J = 6.6 Гц, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.28 -2.16 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.90 (t, J = 12.1 Гц, 1H), 1.68 - 1.46 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 0.53 (d, J = 11.4 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 576.1 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.84 мин (метод A).

Пример 186. (10S,14S)-14-[1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-4-карбоновая кислота, TFA соль

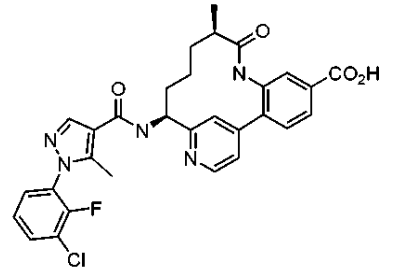


Пример 186. (10S,14S)-14-[1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-4-карбоновая кислота, TFA соль.

Пример 186 получали таким же образом, как пример 185, применяя другой изомер.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.82 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.35 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 8.3, 1.9 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.5 Гц, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.8 Гц, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.1, 1.2 Гц, 1H), 5.20 (dd, J = 10.5, 5.5 Гц, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 4H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 1H), 1.57 (d, J = 11.0 Гц, 1H), 1.35 - 1.21 (m, 4H), 1.10 - 0.96 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 576.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.44 мин (метод A).

Пример 187. (10R,14S)-14-[1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-карбоновая кислота, TFA соль

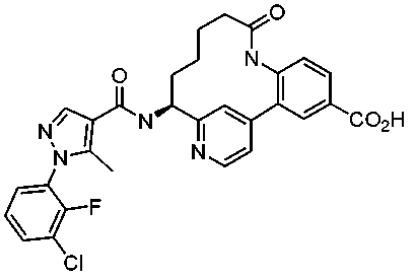


Пример 187. (10R,14S)-14-[1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-карбоновая кислота, TFA соль.

Пример 187 получали таким же образом, как пример 185, путем замены (2-амино-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты на 2-амино-5-(метоксикарбонил)фенилбороновую кислоту на стадии 2C.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.81 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.0, 1.4 Гц, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 5.26 (dd, J = 11.1, 5.9 Гц, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.63 - 1.44 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.53 (d, J = 10.5 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 576.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.84 мин (метод A).

Пример 188. (14S)-14-[1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-4-карбоновая кислота, TFA соль

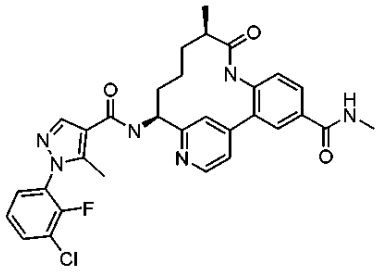


Пример 188. (14S)-14-[1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-4-карбоновая кислота, TFA соль.

Пример 188 получали таким же образом, как пример 21, путем замены 2-амино-4-нитрофенилбороновой кислоты на 2-амино-5-(метоксикарбонил)фенилбороновую кислоту. Гидролиз метилового эфира до кислоты выполняли на последней стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.82 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 2H), 8.21 (dd, J = 8.2, 1.9 Гц, 1H), 8.17 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 7.95 (dd, J = 6.1, 1.8 Гц, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.2, 6.7, 1.8 Гц, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 5.26 (dd, J = 11.1, 5.8 Гц, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.35 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.63 (m, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 1H), 0.87 -0.71 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 562.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.05 мин (метод A).

Пример 189. (10R,14S)-14-C-1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-N,10-диметил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-4,14-диамид, TFA соль

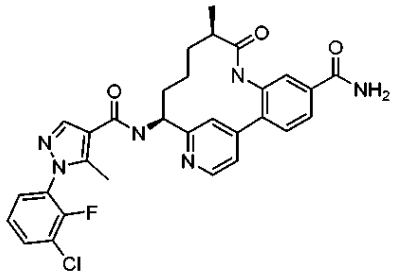


Пример 189. (10R,14S)-14-C-1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-N,10-диметил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-4,14-диамид, TFA соль.

Пример 185 (5.76 мг, 8.35 мкмоль), метанамин (29.2 мкл, 0.058 ммоль) (2 M в THF), EDC (3.20 мг, 0.017 ммоль) и HOBT (2.56 мг, 0.017 ммоль) навешивали в 2 мензурки. Добавляли DMF (167 мкл) с последующим добавлением основания Хунига (7.29 мкл, 0.042 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением целевого продукта (1.6 мг, 27%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.82 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 8.03 (dd, J = 8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.94 (dd, J = 5.9, 1.8 Гц, 1H), 7.74 (td, J = 7.5, 1.8 Гц, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 5.27 (dd, J = 11.1, 5.9 Гц, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.06 - 1.86 (m, 2H), 1.66 - 1.48 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.54 (d, J = 11.8 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 589.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.25 мин (метод A).

Пример 190. (10R,14S)-14-C-1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5,14-диамид, TFA соль



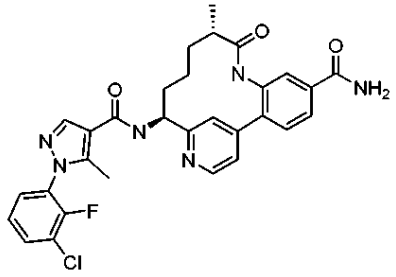
Пример 190. (10R,14S)-14-C-1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5,14-диамид, TFA соль.

Пример 187 (12 мг, 0.021 ммоль), NH_4Cl (7.80 мг, 0.146 ммоль), EDC (7.99 мг, 0.042 ммоль) и HOBT (6.38 мг, 0.042 ммоль) навешивали в 1 мензурку. Добавляли DMF (208 мкл) с последующим добавлением основания Хунига (18.19 мкл, 0.104 ммоль). Полученный в результате прозрачный бледно-желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли MeOH и очищали с

помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (11.3 мг, 77%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.82 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 - 7.90 (m, 2H), 7.87 - 7.76 (m, 2H), 7.71 (ddd, J = 8.2, 6.7, 1.7 Гц, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 11.1, 5.9 Гц, 1H), 2.76 (t, J = 6.5 Гц, 1H), 2.35 (d, J = 0.6 Гц, 3H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 1H), 1.68 - 1.44 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.55 (d, J = 10.7 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 575.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.32 мин (метод A).

Пример 191. (10S,14S)-14-C-1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5,14-диамид, TFA соль

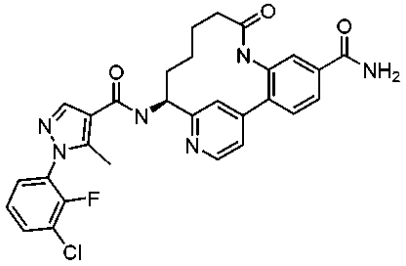


Пример 191. (10S,14S)-14-C-1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5,14-диамид, TFA соль.

Пример 191 получали таким же образом, как пример 190, применяя другой изомер.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.82 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.7 Гц, 1H), 7.93 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.71 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 5.19 (dd, J = 10.7, 5.2 Гц, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.35 (d, J = 0.6 Гц, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.68 (q, J = 10.8 Гц, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.30 (dd, J = 8.4, 4.3 Гц, 1H), 1.24 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 1.06 - 0.93 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 575.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.25 мин (метод A).

Пример 192. (14S)-14-C-1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-мет-ил1H-пиразол-4-9-оксо-8,16-диазатрицикло [13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5,14-диамид, TFA соль

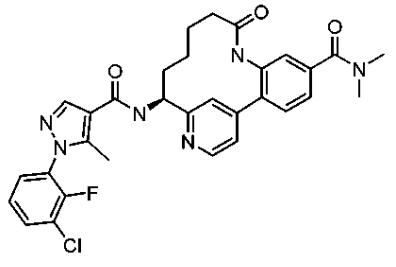


Пример 192. (14S)-14-C-1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5,14-диамид, TFA соль.

Пример 192 получали таким же образом, как пример 190, путем замены примера 187 на пример 188.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.85 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.09 (dd, J = 8.2, 2.2 Гц, 1H), 8.03 (dd, J = 6.0, 1.6 Гц, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.2, 6.6, 1.6 Гц, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 5.27 (dd, J = 11.0, 6.0 Гц, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.89 - 1.67 (m, 2H), 1.45 (dd, J = 7.1, 3.8 Гц, 1H), 0.86 - 0.71 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 561.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.56 мин (метод A).

Пример 193. (14S)-14-C-1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-5-N,5-N-диметил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5,14-диамид, TFA соль



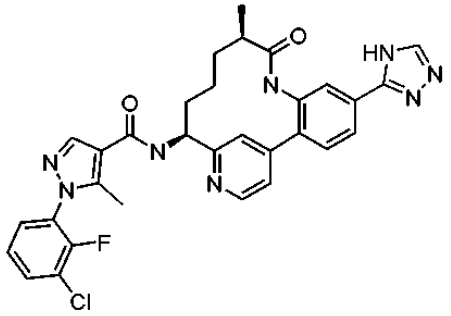
Пример 193. (14S)-14-C-1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-5-N,5-N-диметил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5,14-диамид, TFA соль.

Пример 193 получали таким же образом, как пример 192, путем замены NH_4Cl на диметиламин.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.80 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.92 (dd, J = 6.0, 1.6 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 5.24 (dd, J = 11.0, 5.5 Гц,

1H), 3.13 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.38 - 2.31 (s, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.63 (m, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 589.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.90 мин (метод А).

Пример 194. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-9-оксо-5-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид, TFA соль

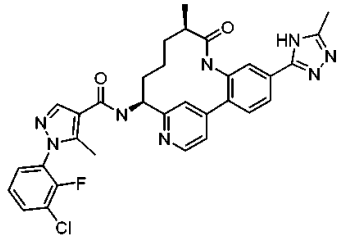


Пример 194. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-9-оксо-5-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид, TFA соль.

Пример 190 (8.3 мг, 0.014 ммоль) перемешивали в N,N-диметилформамид диметил ацетале (0.5 мл, 3.73 ммоль) при 75°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток переносили в AcOH (0.1 мл, 1.747 ммоль) и гидразин моногидрат (0.025 мл, 0.510 ммоль). Смесь перемешивали при 75°C в течение 1 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (7.2 мг, 60%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.80 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 8.3, 1.7 Гц, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.1, 6.7, 1.7 Гц, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 11.3, 6.1 Гц, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.35 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.97 -1.87 (m, 1H), 1.70 - 1.45 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.56 (d, J = 11.6 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 599.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.26 мин (метод А).

Пример 195. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-5-(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид, TFA соль

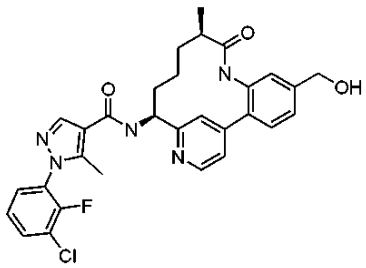


Пример 195. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(10R,14S)-10-метил-5-(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид, TFA соль.

Пример 195 получали таким же образом, как пример 194, путем замены N,N-диметилформамид диметил ацеталя на 1,1-диметокси-N,N-диметилэтанамин.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.80 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 8.13 (dd, J = 8.1, 1.8 Гц, 1H), 8.01 (dd, J = 6.1, 1.9 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.1, 6.7, 1.7 Гц, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.1, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 5.27 (dd, J = 11.3, 6.1 Гц, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.35 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.68 - 1.48 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.57 (d, J = 11.3 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 613.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.16 мин (метод А).

Пример 196. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-(гидроксиметил)-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид

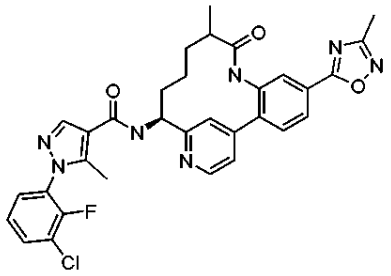


Пример 196. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-N-[(10R,14S)-5-(гидроксиметил)-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-5-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид.

К суспензии примера 187 (35 мг, 0.061 ммоль) и BOP (32.2 мг, 0.073 ммоль) в THF (1 мл) добавляли DIPEA (0.032 мл, 0.182 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и добавляли $NaBH_4$ (9.20 мг, 0.243 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 1 ч, быстро охлаждали MeOH и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (9 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.63 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 5.21 (dd, J = 11.1, 5.6 Гц, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.38 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.00 (d, J = 14.3 Гц, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.44 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 562.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.23 мин (метод A).

Пример 197. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(14S)-10-метил-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид, TFA соль



197A. (14S)-14-C-1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5,14-диамид, TFA соль.

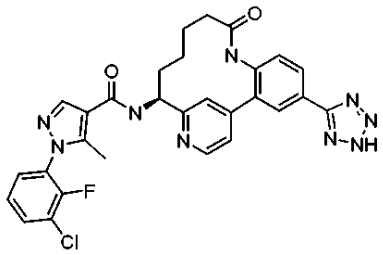
197A получали таким же образом, как пример 189, путем замены (2-амино-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты на 2-амино-5-(метоксикарбонил)фенилбороновую кислоту на стадии 2C. Диастереомерную смесь не разделяли и проводили через синтез. МС (ИЭР) m/z: 575.6 $(M+H)^+$.

Пример 197. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(14S)-10-метил-5-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид, TFA соль.

197A (8 мг, 0.012 ммоль) перемешивали в N,N-диметилацетамид диметил ацетале (0.424 мл, 2.90 ммоль) при 75°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром и перемешивали. Органический раствор сливали с бледно-желто-белого твердого вещества. Твердое вещество высушивали и обрабатывали гидроксиламин гидрохлоридом (0.807 мг, 0.012 ммоль), гидроксидом натрия (0.017 мл, 0.017 ммоль), уксусной кислотой (1.329 мкл, 0.023 ммоль) и диоксаном (0.5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением целевого продукта (3.4 мг, 39%) в виде диастереомерной смеси.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.64 (d, J = 5.50 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02-8.09 (m, 1H), 8.01 (d, J = 5.65 Гц, 1H), 7.96 (d, J = 1.65 Гц, 1H), 7.91 (s, 0.5H), 7.86 (d, J = 1.65 Гц, 1H), 7.81 (s, 0.5H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.56 (dt, J = 1.51, 7.50 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 4.13 Гц, 0.5H), 7.41 (dd, J = 1.38, 5.23 Гц, 0.5H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 5.18-5.24 (m, 1H), 5.08-5.15 (m, 1H), 2.53-2.58 (m, 1H), 2.34-2.36 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.27, 2.26 (2s, 3H), 2.12 (d, J = 7.43 Гц, 1H), 1.98 (ddd, J = 2.48, 4.95, 7.43 Гц, 1H), 1.69-1.72 (m, 1H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.28-1.42 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.88 Гц, 1.2H), 0.81 (d, J = 6.88 Гц, 1.8H), 0.28 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 614.6 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.78 мин (метод A).

Пример 198. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(14S)-9-оксо-4-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид, TFA соль



198A. трет-Бутил N-[(11E,14S)-4-циано-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,11,15,17-гептаен-14-ил]карбамат.

198A получали таким же образом, как 2J, путем замены 2-амино-4-нитрофенилбороновой кислоты на 2-амино-5-цианофенилбороновую кислоту на стадии 2C и заменяя 2-метилбут-3-еноевою кислоту на бут-3-еноевую кислоту на стадии 21. МС (ИЭР) m/z: 405.3 $(M+H)^+$.

Пример 198B. трет-Бутил N-[(11E,14S)-9-оксо-4-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)-8,16-диазатрицикло [13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,11,15,17-гептаен-14-ил]карбамат.

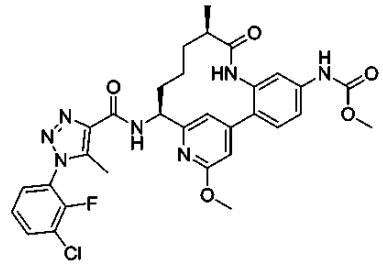
К раствору 198A (56 мг, 0.138 ммоль) в DMF (1385 мкл) добавляли NaN_3 (45 мг, 0.692 ммоль) и NH_4Cl (44.4 мг, 0.831 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выделением целевого продукта (64 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 448.2 $(M+H)^+$.

Пример 198. 1-(3-Хлор-2-фторфенил)-5-метил-N-[(14S)-9-оксо-4-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-14-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид, TFA соль.

Пример 198 получали таким же образом, как пример 2, путем замены 2J на 198B и применяя промежуточное соединение 25 на конечной стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.84 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 8.2, 1.6 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 6.0, 1.6 Гц, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.2, 6.6, 1.6 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 5.26 (dd, J = 11.0, 6.0 Гц, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.64 (m, 2H), 1.52 - 1.37 (m, 1H), 0.85 - 0.69 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 586.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.14 мин (метод A).

Пример 199. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-17-метокси-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,15(19), 16-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



199A. Метил N-(4-{2-[(1S)-1-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}бут-3-ен-1-ил]-6-метоксипиридин-4-ил}-3-нитрофенил)карбамат.

К перемешанному раствору 29G (3.0 г, 6.54 ммоль; обогащенное по методике разделения путем хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC), подобной применявшейся для 29H) в хлороформе (131 мл) в атмосфере аргона добавляли карбонат серебра(I) (50% на CELITE®) (3.61 г, 6.54 ммоль) и иодометан (1.22 мл, 19.63 ммоль) в указанном порядке. Реакционную смесь нагревали до 65°C. После перемешивания в течение 14 ч реакцию фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой с получением 199A (2.69 г, 87%) в виде рыжеватого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 473 $(M+H)^+$.

199B. Метил N-(3-амино-4-{2-[(1S)-1-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}бут-3-ен-1-ил]-6-метоксипиридин-4-ил}фенил)карбамат.

199A (2.69 г, 5.69 ммоль) в MeOH (60 мл) обрабатывали порошкообразным цинком (3.86 г, 59.0 ммоль) и хлоридом аммония (0.632 г, 11.81 ммоль) и нагревали при 65°C в течение ночи. Суспензию горячей фильтровали через пробку CELITE® и концентрировали. Этот остаток повторно растворяли в EtOAc (с 10% MeOH), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 199B. МС (ИЭР) m/z: 443 $(M+H)^+$.

199C. Метил N-(4-{2-[(1S)-1-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}бут-3-ен-1-ил]-6-метоксипиридин-4-ил}-3-(2-метилбут-3-енамидо)фенил)карбамат.

DIPEA (3.02 мл, 17.29 ммоль) добавляли к раствору 2-метилбут-3-еноевой кислоты (0.865 г, 8.64

ммоль) и 199B (2.55 г, 5.76 ммоль) в EtOAc (57.6 мл) при -10°C в атмосфере аргона. Далее добавляли по каплям циклический ангидрид 1-пропанфосфиновой кислоты (6.79 мл, 11.53 ммоль; 50% раствор в EtOAc), и реакцию перемешивали в течение 1 ч при заданных условиях и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 48 ч реакцию разбавляли EtOAc, промывали насыщенным NaHCO, концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали 199C (2.52 г, 83%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 525.1 $(M+H)^+$.

199D. трет-Бутил N-[(14S)-17-метокси-5-[(метоксикарбонил)амино]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-14-ил]карбамат.

Раствор 199C (1.50 г, 2.86 ммоль) и Ts-OH (0.598 г, 3.15 ммоль) в DCM (337 мл) нагревали в течение 0.5 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и барботировали аргоном в течение 0.5 ч. К раствору добавляли трициклогексилфосфин[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-4,5-дигидроимидазол-2-илиден][бензилидин] рутений(IV) дихлорид (0.728 г, 0.858 ммоль) и полученный в результате раствор барботировали аргоном в течение дополнительного 0.5 ч перед нагреванием при 45°C в течение 12 ч. Реакционную смесь промывали водным насыщенным раствором NaHCO. Водный слой далее экстрагировали DCM (2×30 мл). Объединенный органический экстракт высушивали над Na_2SO_4, концентрировали и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой. Олефиновую двойную связь восстанавливали путем растворения в EtOH (50 мл), обрабатывали оксидом платины (0.065 г, 0.286 ммоль) и оставляли в атмосфере водорода (55 psi) в течение ночи. Катализатор отфильтровывали через пробку CELITE® и фильтрат концентрировали с получением 199D (720 мг, 51%) в виде диастереомерной смеси.

199E1. трет-Бутил N-[(10S,14S)-17-метокси-5-[(метоксикарбонил)амино]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-14-ил]карбамат и 199E2. трет-Бутил N-[(10R,14S)-17-метокси-5-[(метоксикарбонил)амино]-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло-[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-14-ил]карбамат.

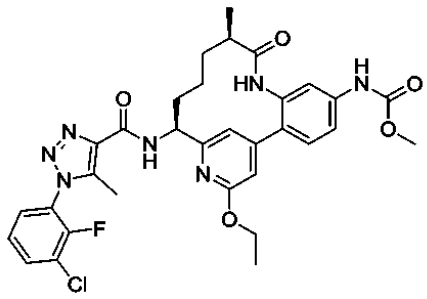
Диастереомерную смесь 199D (720 мг, 1.44 ммоль) подвергали хиральному разделению путем SFC с использованием хиральной колонки AD-H 30×250 мм смесью 30% EtOH и 70% CO_2 со скоростью потока 85 мл/мин и 100 бар при 40°C. Пик 1 обозначали как энантиомер A (199E1; 280 мг, 74%) и пик 2 обозначали как энантиомер B (199E2; 360 мг, 100%). МС (ИЭР) m/z: 499.1 $(M+H)^+$ для обоих энантиомеров.

Пример 199. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-17-метокси-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,15(19),16-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

199E2 (0.020 г, 0.040 ммоль) в MeOH (0.20 мл) обрабатывали HCl (0.501 мл, 2.006 ммоль) в течение 1 ч и затем концентрировали досуха. Сырой остаток очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Амин TFA соль растворяли в DMF (1 мл), затем последовательно добавляли промежуточное соединение 21 (0.012 г, 0.048 ммоль), EDC (0.015 г, 0.080 ммоль), 1-гидроксибензотриазол гидрат (0.012 г, 0.080 ммоль) и DIPEA (0.070 мл, 0.401 ммоль). Через 3 ч реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением целевого продукта (11 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. Хиральность определяли на основе предыдущих соединений.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 4H), 7.19 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 5.25 (dd, J = 10.5, 5.5 Гц, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.75 - 2.72 (m, 1H), 2.54 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 1.98 - 1.93 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.51 -1.45 (m, 2H), 1.01 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.64 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 636 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 7.32 мин (метод B).

Пример 200. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-17-этокси-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,15(19),16-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



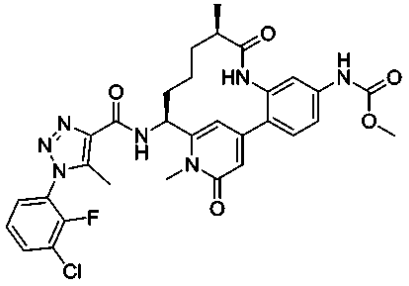
Пример 200. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-17-этокси-10-метил-9-оксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,15(19),16-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 200 получали по той же методике, как и в примере 199, путем замены иодометана на иодоэтан на стадии о-алкилирования. Хиральность определяли на основе предыдущих соединений.

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 9.89 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.95 (ddd, J = 8.3,

6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.1, 6.6, 1.5 Гц, 1H), 7.53 (td, J = 8.3, 1.4 Гц, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 6.66 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 5.19 - 5.05 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.49 -2.43 (m, 3H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 4H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.9 Гц, 3H), 0.37 (d, J = 11.0 Гц, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 650 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 7.58 мин (метод B).

Пример 201. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10,16-диметил-9,17-диоксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,15(19)-пентаен-5-ил]карбамат



201A. Метил N-(4-{6-[(1S)-1-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}бут-3-ен-1 -ил]-1 -метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}-3-нитрофенил)карбамат.

К перемешанному раствору 29G (1.0 г, 2.181 ммоль; обогащенному разделением по методике SFC, подобной методике, которая применялась для 29H) в хлороформе (43.6 мл) в атмосфере аргона добавляли Cs_2CO_3 (0.711 г, 2.181 ммоль) и иодометан (0.929 г, 6.54 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C. Через 14 ч реакция показала соотношение 1:1 целевого N-метилированного продукта (более полярного по данным LC) и O-метокси (менее полярного по данным LC). Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью нормально-фазовой колоночной хроматографии. Оба продукта отделяли от целевого продукта (0.542 г, 53%), при этом его переносили на следующую стадию реакции, и O-метилированный побочный продукт (382 мг, 37%, аналитические данные соответствуют данным с более раннего альтернативного синтеза) был отложен. МС (ИЭР) m/z: 473 $(M+H)^+$.

201B. Метил N-(4-{6-[(1S)-1-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}бут-3-ен-1-ил]-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил}-3-(2-метилбут-3-енамидо)фенил)карбамат.

К суспензии 201A (0.540 г, 1.143 ммоль) добавляли хлорид аммония (0.122 г, 2.286 ммоль) и цинк (0.747 г, 11.43 ммоль) в MeOH (11.43 мл). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через пробку CELITE® и концентрировали. Этот остаток повторно растворяли в EtOAc, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. К раствору анилина промежуточного соединения, 2-метилбут-3-еноевой кислоты (0.460 г, 4.58 ммоль) и DIPEA (1.2 мл, 6.86 ммоль) в EtOAc (30 мл) добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфиновой кислоты (1.455 г, 2.286 ммоль; 50% в EtOAc). После перемешивания в течение 48 ч реакционную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта. МС (ИЭР) m/z: 525.2 $(M+H)^+$.

201C. трет-Бутил N-[(14S)-5-[(метоксикарбонил)амино]-10,16-диметил-9,17-диоксо-8,16-диазатрицикло-[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,15(19)-пентаен-14-ил]карбамат.

201B (200 мг, 0.381 ммоль), растворенное в DCE (безводный) (21.8 мл), равными порциями загружали в два больших микроволновых сосуда. После дегазации в течение 15 мин в каждый сосуд равными порциями добавляли трициклогексилфосфин[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-4,5-дигидроимидазол-2-илиден][бензилидин]рутений(IV)дихлорид (130 мг, 0.152 ммоль) с последующим облучением при 120°C в течение 30 мин в условиях микроволн. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью обращено-фазовой препаративной ВЭЖХ. Диастереомеры были успешно разделены при этих условиях. Пик 1 обозначали как диастереомер A (201C1; минорный; более полярный, RT путем препаративной ACN), и пик 2 обозначали как диастереомер B (201C2, мажорный; менее полярный, RT путем препаративной ACN). Каждый диастереомер растворяли в EtOH (10 мл), обрабатывали оксидом платины(IV) (13 мг, 0.057 ммоль) и обрабатывали газообразным водородом (55 psi) в течение ночи. Реакции фильтровали, концентрировали. 201C1 (42 мг, 44%) откладывали, и 201C2 (51 мг, 54%) переносили на следующую стадию реакции без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z: 499 $(M+H)^+$ для обоих диастереомеров.

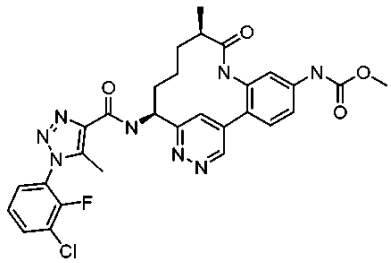
Пример 201. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10,16-диметил-9,17-диоксо-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,15(19)-пентаен-5-ил]карбамат.

201C2 (0.022 г, 0.044 ммоль) в MeOH (0.200 мл) обрабатывали HCl (0.552 мл, 2.206 ммоль) в течение 1 ч и затем концентрировали досуха. Аминовую HCl соль растворяли в DMF (1 мл), затем последовательно добавляли промежуточное соединение 21 (0.014 г, 0.053 ммоль), EDC (0.017 г, 0.088 ммоль), 1-гидроксибензотриазола гидрат (0.014 г, 0.088 ммоль), DIPEA (0.077 мл, 0.441 ммоль). Через 15 ч реакци-

онную смесь очищали с помощью обращено-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (10 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. Хиральность определяли на основе предыдущих соединений.

^{1}H ЯМР (500МГц, MeOD) δ 7.83 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.5 Гц, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 4H), 6.74 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 6.60 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 5.26 (dd, J = 11.0, 4.4 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.52 - 2.49 (m, 3H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 1.67 - 1.61 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.9 Гц, 3H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 636 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.28 мин (метод B).

Пример 202. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16,17-триазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль

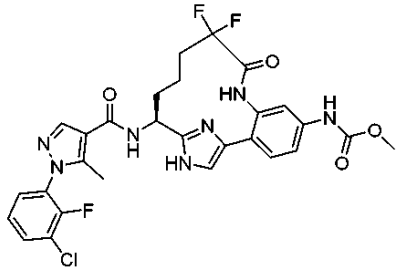


Пример 202. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16,17-триазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 202 получали таким же образом, как пример 22, применяя 22IA и заменяя промежуточное соединение 2 на промежуточное соединение 21.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.63 (br. s., 1H), 8.74 - 8.11 (m, 2H), 8.04 - 7.31 (m, 4H), 7.21 -6.97 (m, 1H), 5.53 (br. s., 1H), 3.64 - 3.32 (m, 3H), 2.76 (br. s., 1H), 2.57 - 2.37 (s, 3H), 2.27 (br. s., 1H), 2.09 (d, J = 9.3 Гц, 1H), 1.99 - 1.48 (m, 3H), 0.94 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 0.43 (br. s., 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 607.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 9.17 мин (метод A).

Пример 203. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10,10-дифтор-9-оксо-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль

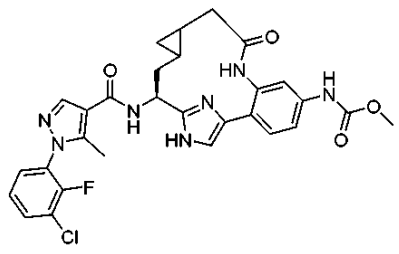


Пример 203. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10,10-дифтор-9-оксо-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 203 получали таким же образом, как пример 34, путем замены 2-метилбут-3-еноевой кислоты на 2,2-дифторпент-4-еноевую кислоту на стадии 21, и применяя промежуточное соединение 25 на конечной стадии.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9.69 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.2, 6.6, 1.6 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.60 - 7.44 (m, 4H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 5.23 (dd, J = 10.4, 6.6 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.45 - 2.29 (m, 4H), 2.20 - 2.04 (m, 3H), 1.63 (br. s., 1H), 1.05 (br. s., 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 616.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.89 мин (метод A).

Пример 204. Метил N-[(15S)-15-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-9-оксо-8,17,19-триазатетрацикло[14.2.1.$0^{2,7}$.$0^{11,13}$]нонадека-1(18),2,4,6,16(19)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль



204A. трет-Бутил N-[(15S)-5-[(метоксикарбонил)амино]-9-оксо-17-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-8,17,19-триазатетрацикло[14.2.1.$0^{2,7}$.$0^{11,13}$]нонадека-1(18),2,4,6,16(19)-пентаен-15-ил]карбамат.

К смеси 34F (100 мг, 0.175 ммоль) и диацетоксипалладия (1.963 мг, 8.75 мкмоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при 0°C добавляли диазометан (73.5 мг, 1.749 ммоль) по каплям. Реакцию перемешивали в течение 2 ч и быстро охлаждали 1 мл HOAC. Раствор нейтрализовали водным Na_2CO_3 и экстрагировали простым эфиром. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом продукта (29 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. ЯМР показал смесь диастереомеров. МС (ИЭР) m/z: 586.4 $(M+H)^+$.

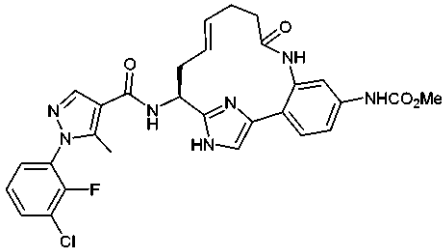
Пример 204. Метил N-[(15S)-15-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-9-оксо-8,17,19-триазатетрацикло[14.2.1.$0^{2,7}$.$0^{11,13}$]нонадека-1(18),2,4,6,16(19)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 204 получали таким же образом, как пример 34, путем замены 34F на 204A.

Пример 204 представлял собой смесь диастереомеров.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.36 (s, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.8 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.52 -7.37 (m, 5H), 5.31 (dd, J = 4.4, 3.6 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.38 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.06 (tt, J = 9.3, 4.7 Гц, 1H), 0.82 (ddd, J = 11.1, 7.6, 3.9 Гц, 1H), 0.60 - 0.48 (m, 2H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 592.0 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.31 мин (метод A).

Пример 205. Метил N-[(12E,15S)-15-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-9-оксо-8,17,19-триазатрицикло[14.2.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,12,16(19)-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



Пример 205. Метил N-[(12E,15S)-15-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-9-оксо-8,17,19-триазатрицикло[14.2.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,12,16(19)-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 205 получали таким же образом, как пример 58, путем замены промежуточного соединения 22 на промежуточное соединение 25.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.30 (s, 1H), 7.72 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 6H), 5.60 (ddd, J = 15.2, 9.1, 5.6 Гц, 1H), 5.48 - 5.40 (m, 1H), 5.20 (dd, J = 10.5, 4.7 Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.55 - 2.36 (m, 7H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 592.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.84 мин (метод A).

Следующие примеры в табл. 11 получали с использованием такой же методики, которая показана в примере 34. Кислоты, применяемые на заключительной стадии, представляют собой такие, как указано в таблице ниже, в разделе "Промежуточное соединение". Могут быть использованы различные реагенты сочетания, за исключением тех, которые описаны в примере 34, такие как BOP, PyBop, EDC/HOBt, HATU или T3P. Снятие защиты Boc и SEM выполняли перед окончательным связыванием в отличие от примера 34, где только одна группа Boc была удалена на стадии 34J.

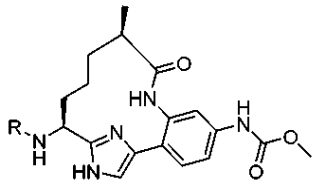
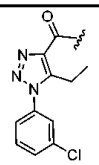
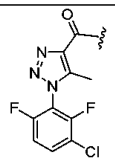
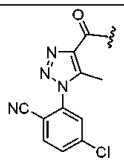
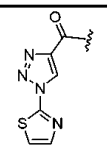
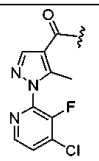
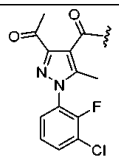
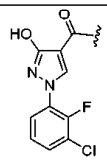
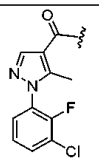
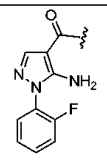
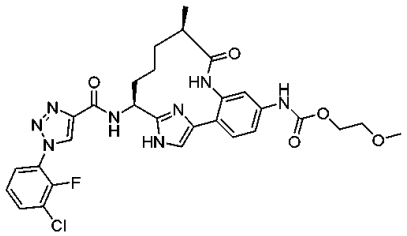


Таблица 11

Пример #	Стереохимия	R	M+H	RT, мин Метод A
206	Гомохиральное		591.3	6.49
207	Гомохиральное		612.9	5.99
208	Гомохиральное		601.9	6.25
209	Гомохиральное		536.1	5.02
210	Гомохиральное		595.2	4.29
211	Гомохиральное		635.9	6.70
212	Гомохиральное		596.0	6.45
213	Гомохиральное		594.2	5.75
214	Гомохиральное		561.2	5.08

Пример 215. 2-Метоксиэтил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль



215A. {3-Бром-4-[2-((S)-1-трет-бутоксикарбониламино-бут-3-енил)-3H-имидазол-4-ил]-фенил}карбаминовой кислоты метиловый эфир.

Это соединение получали, следуя методике, описанной на стадии 34A, путем замены промежуточного соединения 16 на промежуточное соединение 18; с последующей стадией 34B. МС (ИЭР) m/z: 467.1 $(M+2+H)^+$.

215B. {3-Бром-4-[2-((S)-1-трет-бутоксикарбониламино-бут-3-енил)-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1H-имидазол-4-ил]фенил}карбаминовой кислоты метиловый эфир.

К охлажденному (0°C) раствору 215A (15 г, 32.2 ммоль) в THF (77 мл) добавляли N,N-дициклогексилметиламин (7.52 мл, 35.5 ммоль) с последующим добавлением по каплям SEM-Cl (6.29 мл, 35.5 ммоль). Реакцию перемешивали при 0°C в течение 2 ч и затем оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. Через 18 ч желтую суспензию разбавляли EtOAc, промывали насыщенным бикарбонатом натрия, концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали 215B (12.24 г, 64%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 595.1 $(M+H)^+$ и 597.2 $(M+2+H)^+$.

215C. {3-Амино-4-[2-((S)-1-трет-бутоксикарбониламино-бут-3-енил)-1-(2-триметилсиланил-этоксиметил)-1H-имидазол-4-ил]фенил}карбаминовой кислоты метиловый эфир.

Толстостенный сосуд, содержащий 215B (2 г, 3.36 ммоль), иодид меди(I) (0.128 г, 0.672 ммоль), L-пролин (0.155 г, 1.343 ммоль) и карбонат калия (1.392 г, 10.07 ммоль) в DMCO (6.72 мл), вакуумировали и снова заполняли аргоном три раза. Затем добавляли 28% водный гидроксид аммония (0.607 мл, 4.37 ммоль). Сосуд герметично закрывали винтовой крышкой с тефлоновым покрытием и реакцию нагревали до 85°C. Через 20 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали водой, концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали 215C (1.05 г, 58.8%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 532.5 $(M+H)^+$.

215D. трет-Бутил N-[(1S)-1-(4-{4-[(метоксикарбонил)амино]-2-[(2R)-2-метилбут-3-енамидо]фенил}-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол-2-ил)бут-3-ен-1-ил]карбамат.

К охлажденному (0°C), прозрачному желто-оранжевому раствору 215C (4.83 г, 9.08 ммоль) в этилацетате (91 мл) добавляли промежуточное соединение 45 (1.0 г, 9.99 ммоль) и основание Хунига (6.34 мл, 36.3 ммоль). Далее добавляли по каплям циклический ангидрид 1-пропанфосфиновой кислоты (T_3P) (50% в EtOAc) (13.38 мл, 22.70 ммоль) на протяжении 20 мин и реакцию перемешивали при 0°C. Через 3 ч реакцию разбавляли EtOAc и промывали насыщенным $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Органические слои объединяли и промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением оранжевой пены. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали 215D (4.53 г, 81%) в виде белой пены. Протонный ЯМР показал смесь диастереомеров 3:1. МС (ИЭР) m/z: 614.4 $(M+H)^+$.

215E. трет-Бутил N-[(10R,11E,14S)-5-[(метоксикарбонил)амино]-10-метил-9-оксо-16-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-(17),2,4,6,11,15(18)-гексаен-14-ил]карбамат (диастереомер A) и 215F. трет-Бутил N-[(10S,11E,14S)-5-[(метоксикарбонил)амино]-10-метил-9-оксо-16-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,11,15(18)-гексаен-14-ил]карбамат (диастереомер B).

К раствору 215D (4.40 г, 7.17 ммоль) в дихлорметане (717 мл) добавляли pTsOH моногидрат (1.523 г, 7.89 ммоль) и смесь дегазировали аргоном в течение 30 мин. Далее колбу оборудовали обратным холодильником и реакцию нагревали до 40°C в течение 1 ч. Далее добавляли по каплям через шприц бордовый раствор катализатора Граббса II поколения (2.440 г, 2.87 ммоль) в 20 мл DCM (дегазированный аргоном) на протяжении от 35 до 40 мин. Через 21.5 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь промывали насыщенным $NaHCO_3$, концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением коричневой пены. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали 215E, диастереомер A (1.71 г, 41%) в виде не совсем белого твердого вещества и смесь 215E, диастереомер A, и 215F, диастереомер B (1.4 г). МС (ИЭР) m/z: 586.3 $(M+H)^+$.

215G. трет-Бутил N-[(10R,14S)-5-[(метоксикарбонил)амино]-10-метил-9-оксо-16-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-14-ил]карбамат.

Темно-коричневый раствор 215E (1.71 г, 2.92 ммоль) в EtOAc (97 мл) дегазировали аргоном в тече-

ние 30 мин. Далее добавляли оксид платины(IV) (0.066 г, 0.292 ммоль) и через реакционную смесь барботировали газообразный баллонный водород в течение нескольких минут. Реакцию перемешивали в атмосфере водорода. Через 24 ч добавляли дополнительное количество оксида платины(IV) (0.192 г, 0.876 ммоль) и реакцию перемешивали в атмосфере водорода. Через 21 ч реакцию останавливали. Сосуд вакуумировали и продували аргоном три раза, затем добавляли CELITE® и реакцию фильтровали, прополаскивая EtOAc. Полученный в результате прозрачный желто-коричневый фильтрат концентрировали с получением не совсем белого твердого вещества массой 1.66 г. Повторной кристаллизацией из метанола (30 мл) получали 215G (0.575 г, 34%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 588.4 $(M+H)^+$.

215H. трет-Бутил N-[(10R,14S)-5-амино-10-метил-9-оксо-16-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-14-ил]карбамат (диастереомер A), 2 TFA и 215I. трет-Бутил N-[(10S,14S)-5-амино-10-метил-9-оксо-16-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-8,16,18 триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-14-ил]карбамат (диастереомер B), 2 TFA.

Герметично закрытую пробирку, содержащую белую суспензию 215G (0.100 г, 0.170 ммоль) в MeOH (2.84 мл) и 1.0 M NaOH (1.021 мл, 1.021 ммоль) нагревали до 75°C. Через 2.5 ч добавляли дополнительное количество MeOH (5.6 мл) и 1.0 M NaOH (1.021 мл, 1.021 ммоль) и реакцию нагревали при 75°C. Через 16.5 ч добавляли дополнительное количество 1.0 M NaOH (2 мл) и реакцию нагревали при 75°C. Через 21ч реакцию останавливали и охлаждали до комнатной температуры. Реакцию нейтрализовали 1.0н. HCl и концентрировали. Твердое вещество разделяли между EtOAc и насыщенным $NaHCO_3$ и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества массой 0.107 г. Очисткой с помощью обращенно-фазовой хроматографии получали 215H (диастереомер A) (0.082 г, выход 63.6%) и 2151 (диастереомер B) (0.025 г, 19%). МС (ИЭР) m/z: 530.4 $(M+H)^+$.

215J. трет-Бутил N-[(10R,14S)-5-{[(2-метоксиэтокси)карбонил]амино}-10-метил-9-оксо-16-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-14-ил]карбамат.

К охлажденному (0°C), прозрачному, слегка желтому раствору 215H (0.082 г, 0.108 ммоль) в дихлорметане (1.082 мл) и пиридине (0.026 мл, 0.325 ммоль) добавляли 2-метоксиэтилхлорформат (0.013 мл, 0.114 ммоль).

Через 1.5 ч реакцию разбавляли EtOAc и промывали насыщенным NaHCO, концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 215J (0.062 г, выход 91%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 632.4 $(M+H)^+$. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

215K. 2-Метоксиэтил N-[(10R,14S)-14-амино-10-метил-9-оксо-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, 2 HCl.

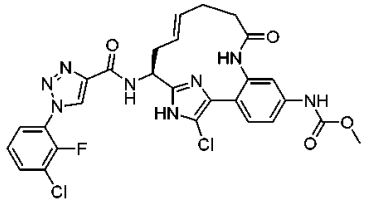
Герметично закрытую пробирку, содержащую прозрачный, слегка желтый раствор 215J (0.062 г, 0.098 ммоль) в 4.0 M HCl в диоксане (2.453 мл, 9.81 ммоль) нагревали при 75°C. Через 1 ч полученную в результате суспензию концентрировали с получением 215K (0.057 г, 122%) матового, желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 402.1 $(M+H)^+$. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 215. 2-Метоксиэтил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 215 получали в соответствии с методикой, описанной в примере 2, путем замены 2M на 215K и заменой промежуточного соединения 11 на промежуточное соединение 1.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.91 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.84 (ddd, J = 8.1, 6.6, 1.5 Гц, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 5.41 (dd, J = 10.3, 6.7 Гц, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 2H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.04 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.78 - 0.65 (m, 1H). МС (ИЭР) m/z: 625.1 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 4.92 мин (метод D).

Пример 216. Метил N-[(12E,15S)-18-хлор-15-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-9-оксо-8,17,19-триазатрицикло[14.2.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,12,16(19)-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



216A. трет-Бутил N-[(12E,15S)-18-хлор-5-[(метоксикарбонил)амино]-9-оксо-17-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-8,17,19-триазатрицикло[14.2.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,12,16(19)-гексаен-15-ил]карбамат.

Белую суспензию 57F (2.56 г, 4.37 ммоль), NCS (0.700 г, 5.24 ммоль) в $CHCl_3$ (18.36 мл) и ACN (18.36 мл) нагревали до 65°C. Через 10 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между DCM и водой и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM (2×). Органические слои объединяли, промывали насыщенным NaHCO, концентрированным солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением коричневой пены. Изомеры E- и Z-алкена разделяли с помощью обращено-фазовой хроматографии. Фракции, содержащие E-алкен изомер, объединяли, нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и затем концентрировали с получением твердого вещества. Твердое вещество разделяли между EtOAc и водой и слои разделяли. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта (1.15 г, 42%) в виде желтой пены. МС (ИЭР) m/z: 620.1 $(M+H)^+$.

216B. Метил N-[(12E,15S)-15-амино-18-хлор-9-оксо-17-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-8,17,19-триазатрицикло[14.2.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,12,16(19)-гексаен-5-ил]карбамат.

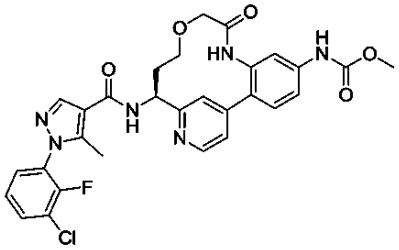
К раствору 216A (0.24 г, 0.387 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл, 12.98 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали. После нейтрализации фракций насыщенным $NaHCO_3$ и концентрации, очисткой с помощью обращенно-фазовой хроматографии получали твердое вещество. Твердое вещество разделяли между EtOAc и водой и слои разделяли. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта (0.095 г, 47%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 520.1 $(M+H)^+$.

Пример 216. Метил N-[(12E,15S)-18-хлор-15-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-9-оксо-8,17,19-триазатрицикло[14.2.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,12,16(19)-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 216 получали таким же образом, как пример 57, применяя 216B и промежуточное соединение 1.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9.52 (br. s., 1H), 8.84 (dd, J = 17.0, 2.2 Гц, 2H), 7.75 (td, J = 7.3, 1.4 Гц, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.35-7.31(m, 2H), 5.27 (dd, J = 10.7, 6.3 Гц, 1H), 4.51 - 4.20 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.51 - 2.33 (m, 1H), 2.30 - 1.92 (m, 2H), 1.67 - 1.42 (m, 2H), 1.45 - 1.07 (m, 2H), 0.93 (s, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 613.0 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 8.53 мин (метод A).

Пример 217. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-9-оксо-11-окса-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



217A. (S)-1-(4-Хлорпиридин-2-ил)бут-3-ен-1-амин.

К (S)-трет-бутил (1-(4-хлорпиридин-2-ил)бут-3-ен-1-ил)карбамату (3 г, 10.61 ммоль) добавляли HCl в диоксане (15 мл, 60.0 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z: 183.1 $(M+H)^+$.

217B. (S)-Бензил (1-(4-хлорпиридин-2-ил)бут-3-ен-1-ил)карбамат.

К раствору 217A (1.938 г, 10.61 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли бензил (2,5-диоксопирролидин-1-ил) карбонат (2.64 г, 10.61 ммоль) с последующим добавлением DIEA (3.71 мл, 21.22 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом и промывали концентрированным солевым раствором. Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (3.3 г, 95%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 317.0 $(M+H)^+$.

217C. (S)-Бензил (1-(4-хлорпиридин-2-ил)-3-оксопропил)карбамат (ссылка: J. Org. Chem., 58(4):860-866 (1993)).

К раствору 217B (1 г, 3.16 ммоль) в MeOH (40 мл) и воде (20 мл) добавляли OsO_4, 4 мас.% в воде (1.350 мл, 0.221 ммоль). Через 5 мин перемешивания образовывался прозрачный рыжевато-желтый раствор. К этому раствору затем добавляли периодат натрия (2.026 г, 9.47 ммоль) с энергичным перемешиванием. Цвет исчезал, затем постепенно образовывалась белая суспензия. Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (~100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (66%). МС (ИЭР) m/z: 319.0 $(M+H)^+$.

217D. (S)-Бензил (1-(4-хлорпиридин-2-ил)-3-гидроксипропил)карбамат.

К раствору 217C (2.2 г, 6.90 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли борогидрид натрия (0.522 г, 13.80 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь затем быстро охлаждали концентрированным солевым раствором и экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (1.58 г, 68%). МС (ИЭР) m/z: 321.0 $(M+H)^+$.

217E. (S)-трет-Бутил 2-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(4-хлорпиридин-2-ил)пропокси)ацетат.

К смеси трет-бутил бромацетата (0.415 мл, 2.81 ммоль) и NaH (224 мг, 5.61 ммоль) в THF (18 мл) при 0°C добавляли раствор 217D (900 мг, 2.81 ммоль) в THF (9 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительного 1 ч и затем быстро охлаждали насыщенным NH_4Cl. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выделением целевого продукта (300 мг, 23%). МС (ИЭР) m/z: 435.0 $(M+H)^+$.

217F. (S)-трет-Бутил 2-(3-(4-(2-амино-4-нитрофенил)пиридин-2-ил)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)пропокси)ацетат.

Аргон барботировали через раствор DMCO (8 мл) и воды (0.062 мл, 3.45 ммоль) в течение 30 мин. Затем эту растворенную смесь добавляли в сосуд для микроволновой печи, содержащий 217E (300 мг, 0.690 ммоль), 2-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5-нитроанилин (345 мг, 1.380 ммоль) и калиевую соль фосфорной кислоты (293 мг, 1.380 ммоль). Аргон снова барботировали через темно-красный раствор в течение 15-20 мин. Затем добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия(II) дихлорид, DCM (56.7 мг, 0.069 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали концентрированным солевым раствором. Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (170 мг, 43%). МС (ИЭР) m/z: 537.0 $(M+H)^+$.

217G. (S)-трет-Бутил 2-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(4-(2,4-диаминофенил)пиридин-2-ил)пропокси)ацетат.

К раствору 217F (170 мг, 0.317 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли цинк (207 мг, 3.17 ммоль) и хлорид аммония (169 мг, 3.17 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали, используя 0.45 микронный фильтр, и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (70 мг, 41%). МС (ИЭР) m/z: 507.0 $(M+H)^+$.

217H. (S)-трет-Бутил 2-(3-(4-(2-амино-4-((метоксикарбонил)амино)фенил)пиридин-2-ил)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)пропокси)ацетат.

К раствору 217G (70 мг, 0.138 ммоль) в DCM (5 мл) при -78°C добавляли пиридин (0.011 мл, 0.138 ммоль) с последующим добавлением метилхлорформата (10.70 мкл, 0.138 ммоль). Реакцию перемешивали при -78°C в течение 1 ч и затем быстро охлаждали насыщенным хлоридом аммония. Смесь экстрагировали DCM и EtOAc. Объединенный органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с выходом целевого продукта (70 мг, 85%). МС (ИЭР) m/z: 565.1 $(M+H)^+$.

217I. (S)-2-(3-(4-(2-Амино-4-((метоксикарбонил)амино)фенил)пиридин-2-ил)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)пропокси)уксусная кислота.

217H (70 мг, 0.124 ммоль) обрабатывали HCl в диоксане (5 мл, 20.00 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали, и сырой продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки (56 мг, 84%). МС (ИЭР) m/z: 509.0 $(M+H)^+$.

217J. Бензил N-[(14S)-5-[(метоксикарбонил)амино]-9-оксо-11-окса-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-14-ил]карбамат.

В круглодонную колбу добавляли BOP (41.3 мг, 0.093 ммоль), DMAP (19.17 мг, 0.157 ммоль), DIEA (0.046 мл, 0.262 ммоль) и DCM (11 мл). Вышеуказанную смесь перемешивали при комнатной температуре, одновременно в отдельную круглодонную колбу, содержащую 2171 (19 мг, 0.037 ммоль), добавляли DIEA (0.046 мл, 0.262 ммоль) и DMF (2 мл). Раствор DMF затем добавляли к раствору DCM по каплям на протяжении 6 ч. Реакцию концентрировали, и сырой продукт затем очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта (5.2 мг, 27%). МС (ИЭР) m/z: 491.0 $(M+H)^+$.

217K. Метил N-[(14S)-14-амино-9-оксо-11-окса-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-5-ил]карбамат.

К дегазированному раствору 217J (1.2 мг, 2.446 мкмоль) в этаноле (1 мл) добавляли Pd/C (2.60 мг, 2.446 мкмоль). Реакционный сосуд продували водородом три раза и затем оставляли перемешиваться в атмосфере баллонного водорода в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через CELITE®, элюируя MeOH. Фильтрат концентрировали с выходом целевого продукта (0.9 мг, 98%). МС (ИЭР) m/z: 357.2 $(M+H)^+$.

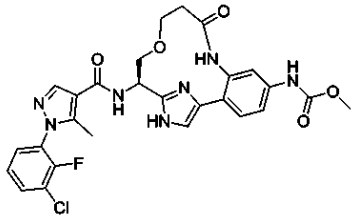
Пример 217. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-9-оксо-11-окса-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

К раствору промежуточного соединения 25 (2.59 мг, 10.19 мкмоль) в DMF (0.5 мл) добавляли EDC

(3.55 мг, 0.019 ммоль), HOBT (4.5 мг, 0.019 ммоль) и DIEA (0.016 мл, 0.093 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и добавляли 217K (3.3 мг, 9.26 мкмоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с выходом целевого продукта.

^{1}H ЯМР (50 0МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8.65 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 1.9 Гц, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 5.41 - 5.29 (m, 1H), 4.00 (d, J = 12.9 Гц, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.37 - 3.25 (m, 2H), 2.51 - 2.38 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 1H) ppm. МС (ИЭР) m/z: 593.0 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.18 мин (метод A).

Пример 218. Метил N-[(14R)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-9-оксо-12-окса-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль



218A. трет-Бутил N-[(1R)-1-(4-{2-амино-4-[(метоксикарбонил)амино]фенил}-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол-2-ил)-2-(бензилокси)этил]карбамат.

Это соединение получали, следуя описанной в литературе методике (WO 11/100401, пример 10, путем замены (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пент-4-еноевой кислоты на (S)-3-(бензилокси)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановую кмслоту. Желтое твердое вещество. МС (ИЭР) m/z: 612.5 $(M+H)^+$.

218B. трет-Бутил N-[(1R)-2-(бензилокси)-1-(4-{4-[(метоксикарбонил)амино]-2-(трифторацетамидо)фенил}-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол-2-ил)этил]карбамат.

К раствору 218A (2.035 г, 3.33 ммоль) в DCM (107 мл) при 0°C добавляли пиридин (0.404 мл, 4.99 ммоль) с последующим добавлением TFA (0.611 мл, 4.32 ммоль). Через 30 мин реакцию останавливали и промывали насыщенным NaHCO, 1н. HCl, концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта (2.3 г, выход 98%) в виде желтого твердого вещества. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

218C. трет-Бутил N-[(1R)-2-гидрокси-1-(4-{4-[(метоксикарбонил)амино]-2-(трифторацетамидо)фенил}-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол-2-ил)этил]карбамат.

К раствору 218B (2.07 г, 2.92 ммоль) в EtOH (58.5 мл) добавляли TFA (0.338 мл, 4.39 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли 10% палладий-на-угле (0.311 г, 0.292 ммоль). Барботировали водород на протяжении нескольких минут и реакцию затем перемешивали в атмосфере баллонного водорода в течение 24 ч. Реакцию фильтровали через 45 мкм GMF фильтр, прополаскивая MeOH. Фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc, промывали насыщенным $NaHCO_3$, концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле получали целевой продукт (1.61 г, 89%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 618.4 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.68 -7.62 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 5.58 (d, J = 10.7 Гц, 1H), 5.46 (d, J = 11.0 Гц, 1H), 5.04 (t, J = 6.2 Гц, 1H), 3.92 (d, J = 6.6 Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (t, J = 8.1 Гц, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.04 - 0.92 (m, 2H), 0.02 (s, 9H) ppm.

218D. Бензил 3-[(2R)-2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-2-(4-{4-[(метоксикарбонил)амино]-2-(трифторацетамидо)фенил}-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол-2-ил)этокси]пропаноат, TFA соль.

К раствору 218C (0.054 г, 0.074 ммоль), бензил акрилата (0.575 мл, 3.69 ммоль) в THF (0.922 мл) при комнатной температуре добавляли бензилтриметиламмония гидроксид (0.087 мл, 0.221 ммоль) (40 мас.% в воде). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, затем ее концентрировали. Очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ получали целевой продукт (0.013 г, 20%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 780.4 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.26 (br. s., 1H), 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.47 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 5.57 - 5.44 (m, 2H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 5.08 - 4.98 (m, 2H), 3.88 - 3.73 (m, 7H), 3.64 (t, J = 8.3 Гц, 2H), 2.61 (t, J = 5.9 Гц, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.04 - 0.90 (m, 2H), 0.01 (s, 9H) ppm.

218E. 3-[(2R)-2-(4-{2-Амино-4-[(метоксикарбонил)амино]фенил}-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол-2-ил)-2-(трет-бутокси)карбонил]амино}этокси]пропановая кислота, 2 TFA соль.

К раствору 218D (0.013 г, 0.015 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли 1н. NaOH (0.1 мл, 0.100 ммоль). Реакцию перемешивали при 75°C в герметично закрытой пробирке. Через 7 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры и затем ее концентрировали. Очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ получали целевой продукт (0.008 г, 67%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 594.4

$(M+H)^+$.

218F. трет-Бутил N-[(14R)-5-[(метоксикарбонил)амино]-9-оксо-16-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-12-окса-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-14-ил]карбамат, TFA соль.

К раствору 218E (0.008 г, 9.73 мкмоль) в DMF (9.73 мл) добавляли BOP (0.015 г, 0.034 ммоль), DMAP (4.16 мг, 0.034 ммоль) и DIPEA (8.50 мкл, 0.049 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем ее концентрировали. Очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ получали целевой продукт (0.005 г, 75%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 576.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 2.1 Гц, 1H), 5.79 (d, J = 11.0 Гц, 1H), 5.59 (d, J = 11.0 Гц, 1H), 5.19 (t, J = 2.6 Гц, 1H), 4.15 (dd, J = 10.5, 2.5 Гц, 1H), 3.99 (dt, J = 8.7, 3.5 Гц, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 5H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 10.2, 3.0 Гц, 1H), 2.71 (ddd, J = 14.5, 11.2, 3.7 Гц, 1H), 2.35 (dt, J = 14.3, 2.8 Гц, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.13 - 0.96 (m, 2H), 0.06 (s, 9H) ppm.

218G. Метил N-[(14R)-14-амино-9-оксо-12-окса-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, 2 HCl соль.

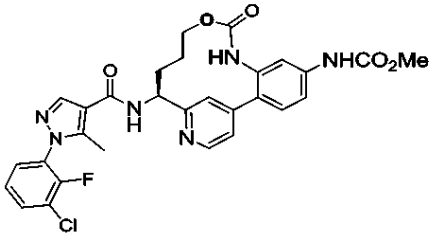
Раствор 218F (0.005 г, 7.25 мкмоль) в 4 M HCl в 1,4-диоксане (0.5 мл, 2.000 ммоль) в герметично закрытом флаконе нагревали при 65°C. Через 1 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры и затем ее концентрировали с получением целевого продукта (3 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 346.2 $(M+H)^+$. Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Пример 218. Метил N-[(14R)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-9-оксо-12-окса-8,16,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(17),2,4,6,15(18)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Пример 218 (0.0021 г, выход 41%, белое твердое вещество) получали в соответствии с методикой, описанной в примере 2, путем замены 2M на 218G и путем замены промежуточного соединения 11 на промежуточное соединение 25. МС (ИЭР) m/z: 582.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.30 (s, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.7 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.44 -7.39 (m, 2H), 5.34 (dd, J = 7.2, 4.4 Гц, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 5H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.55 (ddd, J = 14.4, 6.3, 3.2 Гц, 1H), 2.42 (d, J = 0.8 Гц, 3H) ppm. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.54 мин (метод A).

Пример 219. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-9-оксо-10-окса-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



219A. трет-Бутил N-[(1S)-1-(4-{2-амино-4-[(метоксикарбонил)амино]фенил}пиридин-2-ил)-4-гидроксибутил]карбамат.

К раствору 2H (0.110 г, 0.267 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 1.0 M боран в THF (0.533 мл, 0.533 ммоль). Через 3 ч реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. Далее медленно добавляли 6н. NaOH (0.089 мл, 0.533 ммоль) с последующим медленным добавлением H_2O_2 (0.054 мл, 0.533 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1 ч реакцию экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали концентрированным солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением бледно-желтого масла. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали целевой продукт (0.150 г, 27%) в виде бледно-желтого полутвердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 431.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.49 -8.50 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, J = 5.02 Гц, 1H), 7.00 - 7.14 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 8.41, 2.13 Гц, 1 H), 4.68 (br. s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.54 - 3.64 (m, 2H), 1.51 - 2.05 (m, 5H), 1.44 (s, 9H).

219B. К охлажденному (0°C) раствору 219A (0.050 г, 0.116 моль) в DCM (10 мл) и ацетонитрила (10 мл) добавляли фосген (20% толуол) (0.077 мл, 0.139 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1 ч реакцию концентрировали продуванием азота с получением остатка. В отдельной колбе готовили раствор TEA (0.113 мл, 0.813 ммоль) и DMAP (0.004 г, 0.116 мкмоль) в DCM (25 мл). Полученный выше остаток растворяли в DCM (10 мл) и медленно добавляли этот раствор, используя шприцевой насос, к раствору TEA/DMAP на протяжении 2 ч. Реакцию концентрировали. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле получали целевой продукт (0.03 г, 57%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 457.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8.51 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 - 7.59 (m, 1H), 7.18 - 7.37 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.50 Гц, 1H), 6.63 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 1.99 - 2.24 (m, 4H), 1.44 (d, J = 42.4 Гц, 2H), 1.20-1.51 (m, 9H).

219C. Метил N-[(14S)-14-амино-9-оксо-10-окса-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, 2 TFA.

К перемешанному раствору 219B (0.026 г, 0.057 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли TFA (0.500 мл, 6.49 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 ч реакцию концентрировали и сырой материал промывали диэтиловым эфиром (6 мл) и высушивали с получением целевого продукта (0.015 г, 73%). МС (ИЭР) m/z: 357.2 $(M+H)^+$.

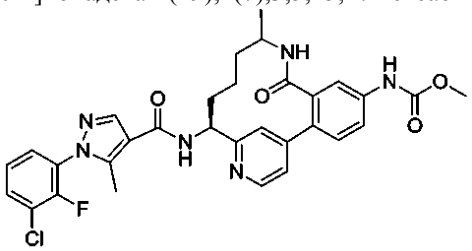
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.27 Гц, 1H), 8.29 (br. s, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.48 - 7.51 (m, 1H), 7.39-7.40 (m, 1H), 7.35 (d, J = 1.76 Гц, 1H), 4.71 (br. s, 1H), 3.91 - 3.94 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 1H), 2.11 - 2.32 (m, 2H), 0.94 - 1.40 (m, 2H).

Пример 219. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-9-оксо-10-окса-8,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

219C связывали с промежуточным соединением 25 в соответствии с методикой, описанной в примере 2. Получали не совсем белое твердое вещество (0.019 г, 48%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6 с двумя каплями D_2O) δ 8.69 (d, J = 5.77 Гц, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.76 - 7.83 (dd, J = 6.80 Гц, J = 1.60 Гц, 1 H), 7.72 (d, J = 5.27 Гц, 1 H), 7.66 (d, J = 8.53 Гц, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 7.38 - 7.46 (m, 2 H), 5.13 (dd, J = 9.20, 6.4 Гц, 1 H), 3.96-4.01 (m, 1 H), 3.76-3.80 (m, 1 H), 3.68 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.23-2.26 (m, 2 H), 1.42-1.53 (m, 1 H), 1.05-1.12 (т 1 H). МС(ИЭР) m/z: 593.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 7.24 мин (метод A).

Пример 220. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-8-оксо-9,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



220A. (S)-(2-(1-((трет-Бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)пиридин-4-ил)бороновая кислота, TFA соль.

К раствору 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборинан) (1.198 г, 5.30 ммоль) и (S)-трет-бутил (1-(4-хлорпиридин-2-ил)бут-3-ен-1-ил)карбамата (1.0 г, 3.54 ммоль) в DMCO (10 мл) добавляли ацетат калия (1.041 г, 10.61 ммоль) и $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 аддукт (0.289 г, 0.354 ммоль). Реакцию продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь затем герметично закрывали и перемешивали в течение 12 ч при 85°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем ее разбавляли EtOAc и промывали водой. Водный слой экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ получали целевой продукт (1.1 г, 77%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 293.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.54 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 5.8, 0.6 Гц, 1H), 5.79 (ddt, J = 17.1, 10.2, 7.1 Гц, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 2H), 4.86 (t, J = 7.0 Гц, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 1.40 (br. s., 9H) ppm.

220B. (S)-Метил 2-(2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)пиридин-4-ил)-5-нитробензоат.

Раствор 220A (0.2 г, 0.492 ммоль), метил 2-бром-5-нитробензоата (0.141 г, 0.542 ммоль), CS_2CO_3 (0.802 г, 2.462 ммоль) в DME (8 мл) и воде (1.600 мл) продували аргоном в течение 5 мин, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0.057 г, 0.049 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C. Через 4 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между водой/концентрированным солевым раствором и EtOAc и слои разделяли. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле получали целевой продукт (0.176 г, 84%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 428.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.78 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.65 - 8.61 (m, 1H), 8.41 (dd, J = 8.4, 2.3 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 5.75 - 5.58 (m, 2H), 5.11 - 5.02 (m, 2H), 4.90 - 4.83 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm.

220C. (S)-Метил 2-(2-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)пиридин-4-ил)-5-((метоксикарбонил)амино)бензоат.

К раствору 220B (0.33 г, 0.772 ммоль) в MeOH (7.72 мл) добавляли хлорид аммония (0.413 г, 7.72

ммоль) и цинк (0.505 г, 7.72 ммоль). Реакцию перемешивали при 55°C в течение 5 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщенным $NaHCO_3$ и слои разделяли. Органический слой промывали водой, концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением анилина (0.317 г, 103%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 398.2 $(M+H)^+$. К охлажденному (-78°C) прозрачному раствору анилина (0.317 г, 0.798 ммоль) и пиридина (0.097 мл, 1.196 ммоль) в DCM (7.98 мл) добавляли по каплям метил хлоркарбонат (0.074 мл, 0.957 ммоль). Реакцию перемешивали при -78°C в течение 1 ч, быстро охлаждали насыщенным NH_4Cl и затем нагревали до комнатной температуры. Реакцию разбавляли DCM и водой и слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали насыщенным $NaHCO_3$, концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением коричневой пены. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле получали целевой продукт (0.304 г, 84%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 456.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 5.2, 1.7 Гц, 1H), 5.74 - 5.64 (m, 2H), 5.09 - 5.01 (m, 2H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm.

220D. (S)-2-(2-(1-((трет-Бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)пиридин-4-ил)-5-((метоксикарбонил)амино)бензойная кислота.

К раствору 220C (0.304 г, 0.667 ммоль) в MeOH (6.67 мл) добавляли 1н. NaOH (2.67 мл, 2.67 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре. Через 48 ч реакцию нейтрализовали 1н. HCl и затем ее концентрировали для удаления MeOH. Остаток экстрагировали EtOAc (2×). Органические слои объединяли и промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 220D (0.291 г, 99%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 442.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.45 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.73 (dd, J = 8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.36 (d, J=1.1 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.26 (dd, J = 5.2, 1.7 Гц, 1H), 5.84 - 5.74 (m, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 2H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.65 - 2.45 (m, 2H), 1.42 (s, 9H) ppm.

220E. Метил N-{3-[(бут-3-ен-2-ил)карбамоил]-4-{2-[(1S)-1-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}бут-3-ен-1-ил]пиридин-4-ил}фенил}карбамат.

К раствору 220D (0.29 г, 0.657 ммоль), бут-3-ен-2-амина, HCl (0.085 г, 0.788 ммоль), EDC (0.252 г, 1.314 ммоль) и HOBT (0.201 г, 1.314 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли TEA (0.275 мл, 1.971 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре. Через 24 ч реакцию разбавляли EtOAc, промывали водой (2×), концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле получали целевой продукт (0.31 г, 95%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 495.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.26 -7.20 (m, 3H), 5.74 - 5.54 (m, 3H), 5.35 - 5.30 (m, 1H), 5.09 - 4.89 (m, 4H), 4.87 - 4.81 (m, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.05 - 1.01 (m, 3H) ppm.

220F и 220G. Метил N-[(11E,14S)-14-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-10-метил-8-оксо-9,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,11,15,17-гептаен-5-ил]карбамат, диастереомер A и метил N-[(11E,14S)-14-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-10-метил-8-оксо-9,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,11,15,17-гептаен-5-ил]карбамат, диастереомер B.

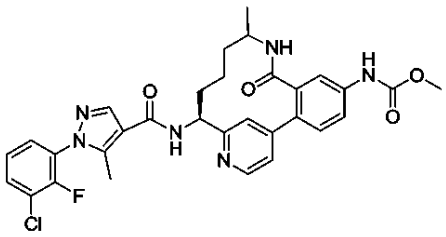
Получение проводили, следуя методике, описанной для примера 2J/2K, путем замены 21 на 220E. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле получали 220F (диастереомер A) (0.073 г, 25%) в виде коричневого твердого вещества и 220G (диастереомер B) (0.052 г, 18%) в виде коричневого твердого вещества. Диастереомер A: МС(ИЭР) m/z: 467.2 $(M+H)^+$. Диастереомер B: МС(ИЭР) m/z: 467.2 $(M+H)^+$.

Пример 220. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-8-оксо-9,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

220F (Диастереомер A) преобразовывали в указанное в заголовке соединение в три стадии (гидрирование, снятие Boc-защиты и образование амида с применением промежуточного соединения 25) в соответствии с методиками, описанными в примере 2. Белое твердое вещество (0.008 г, 38%) получали в виде гомохирального соединения. МС (ИЭР) m/z: 605.3 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.73 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 6.1, 1.9 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.46 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 5.23 (dd, J = 11.8, 5.5 Гц, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.35 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 1H), 1.04 (d, J = 7.2 Гц, 3H), 0.56 - 0.44 (m, 1H) ppm. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.04 мин.

Пример 221. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-8-оксо-9,16-диазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль

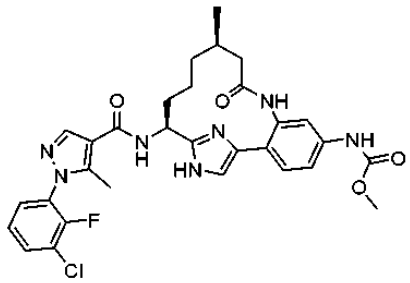


Пример 221. Метил N-[(14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-10-метил-8-оксо-9,16-диазатрицикло[13.3.1.0^{2,7}]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

220G (Диастереомер B) преобразовывали в указанное в заголовке соединение в три стадии (гидрирование, снятие Boc-защиты и образование амида с применением промежуточного соединения 25) в соответствии с методиками, описанными в примере 2. Белое твердое вещество (0.005 г, 50%) получали в виде гомохирального соединения. МС (ИЭР) m/z: 5.95 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8.71 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 6.1, 1.4 Гц, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 4H), 7.46 (ddd, J = 8.0, 6.5, 1.7 Гц, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 5.23 (dd, J = 9.9, 5.2 Гц, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.36 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.54 - 1.20 (m, 6H) ppm. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 5.95 мин.

Пример 222. Метил N-[(11R,15S)-15-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-11-метил-9-оксо-8,17,19-триазатрицикло[14.2.1.0^{2,7}]нонадека-1(18),2,4,6,16(19)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль



222A. трет-Бутил N-[(1S)-1-(4-{4-[(метоксикарбонил)амино]-2-(3-метилпент-4-енамидо)фенил}-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол-2-ил)бут-3-ен-1-ил]карбамат (смесь диастереомеров).

222A получали в соответствии с методикой, описанной в примере 57E, путем замены пент-4-еноевой кислоты на 3-метилпент-4-еноевую кислоту. МС (ИЭР) m/z: 628.4 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.45 (d, J = 2.01 Гц, 1H), 7.51 - 7.58 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.03 Гц, 1H), 5.80 - 5.94 (m, 2H), 5.61 (d, J = 10.79 Гц, 1H), 5.36 (d, J = 11.04 Гц, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.04 - 5.13 (m, 2H), 4.92 - 5.03 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (t, J = 8.03 Гц, 2H), 2.73 - 2.87 (m, 3H), 2.40 - 2.57 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.14 (t, J= 6.78 Гц, 3H), 0.96 (td, J = 8.03, 5.52 Гц, 2H), -0.01 - 0.04 (m, 9H).

222B. трет-Бутил N-[(12E,15S)-5-[(метоксикарбонил)амино]-11-метил-9-оксо-17-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-8,17,19-триазатрицикло[14.2.1.0^{2,7}]нонадека-1(18),2,4,6,12,16(19)-гексаен-15-ил]карбамат и Z-изомер.

Высушенную на пламени круглодонную колбу, оснащенную конденсатором, содержащую раствор 222A (1.1 г, 1.752 ммоль) и p-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (0.367 г, 1.927 ммоль) в DCM (1600 мл), дегазировали азотом в течение 1 ч. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере азота. Далее медленно добавляли раствор трициклогексилфосфин[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-4,5-дигидроимидазол-2-илиден][бензилидин]рутения(IV) дихлорида (0.596 г, 0.701 ммоль) в DCM (15 мл), продутый азотом в течение 10 мин. Реакцию перемешивали в течение ночи при 45°C. Реакцию охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь промывали насыщенным $NaHCO_3$ (2×250 мл), концентрированным солевым раствором (250 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением смолистого коричневого твердого вещества. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле получали целевой продукт (0.88 г, 84%) в виде коричневого твердого вещества и смесь E- и Z-изомеров. МС (ИЭР) m/z: 600.4 $(M+H)^+$.

222C (Диастереомер A). трет-Бутил N-[(11R,15S)-5-[(метоксикарбонил)амино]-11-метил-9-оксо-17-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-8,17,19-триазатрицикло[14.2.1.0^{2,7}]нонадека-1(18),2,4,6,16(19)-пентаен-15-ил]карбамат и 222D (диастереомер B), трет-бутил N-[(11S,15S)-5-[(метоксикарбонил)амино]-11-метил-9-оксо-17-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-8,17,19-триазатрицикло[14.2.1.0^{2,7}]нонадека-1(18),2,4,6,16(19)-пентаен-15-ил]карбамат.

К раствору 222B (2.1 г, 3.50 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли оксид платины(IV) (0.159 г, 0.700 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода. Через 30 ч реакцию останавливали и фильтровали через CELITE®, промывая метанолом (4×50 мл) и этилацетатом (4×50 мл). Фильтрат концентрировали с получением коричневого твердого вещества. Диастереомеры разделяли с

помощью хиральной ВЭЖХ с использованием колонки Chiral OD-H с получением 222C (диастереомер A, 0.750 г, 34%) и 222D (диастереомер B, 0.700 г, 33%).

222C (Диастереомер A): МС (ИЭР) m/z: 602.2 $(M+H)^+$. $[\alpha]^{200}_D$= -44.48 (c 0.5, MeOH).

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8.11 (d, J = 2.17 Гц, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 2H), 7.33 - 7.38 (m, 1H), 5.50 - 5.59 (m, 2H), 5.33 (d, J = 10.76 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (t, J = 8.12 Гц, 2H), 2.36 -2.49 (m, 1H), 2.26 - 2.35 (m, 2H), 2.16 - 2.25 (m, 1H), 1.82 - 1.93 (m, 1H), 1.75 - 1.82 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.22 - 1.33 (m, 1H), 1.07-1.16 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.42 Гц, 3H), 0.95 (td, J = 8.14, 4.49 Гц, 2H), 0.02 (s, 9H).

222D (Диастереомер B): МС (ИЭР) m/z: 602.2 $(M+H)^+$. $[\alpha]^{20.0}_D$= -66.40 (c 0.5, MeOH).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.26 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 - 7.52 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.41, 2.13 Гц, 1H), 5.27 - 5.39 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.50 - 3.56 (m, 2H), 2.53 - 2.60 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.93 (dd, J = 13.30, 6.02 Гц, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.99 (d, J = 6.78 Гц, 3H), 0.89 (td, J = 8.16, 3.26 Гц, 2H), -0.02 (s, 9H).

222E. Метил N-[(11R,15S)-15-амино-11-метил-9-оксо-8,17,19-триазатрицикло[14.2.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,16(19)-пентаен-5-ил]карбамат, 2 HCl.

Герметично закрытую пробирку, содержащую 222C (0.050 г, 0.083 ммоль) в 4 M HCl в диоксане (1.5 мл, 49.4 ммоль), нагревали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением не совсем белого твердого вещества. Растиранием с петролейным эфиром (3×5 мл) и диэтиловым эфиром (2×7 мл) получали целевой продукт (0.030 г, 97%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 372.2 $(M+H)^+$.

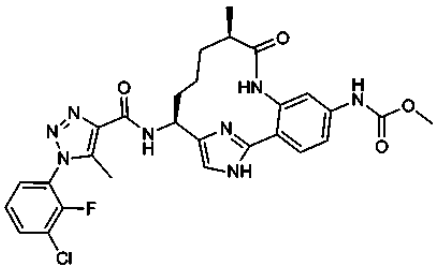
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.64 (d, J = 7.03 Гц, 2H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 4.71 (dd, J = 11.29, 4.27 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 2.54 (dd, J = 13.68, 2.89 Гц, 1H), 2.38 - 2.44 (m, 1H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 1.96 - 2.04 (m, 1H), 1.79 (d, J = 6.27 Гц, 1H), 1.41 (d, J= 9.54 Гц, 1H), 1.02 (d, J = 6.53 Гц, 3H), 0.74 (d, J = 6.78 Гц, 1H).

Пример 222. Метил N-[(11R,15S)-15-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-пиразол-4-амидо]-11-метил-9-оксо-8,17,19-триазатрицикло[14.2.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(18),2,4,6,16(19)-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

Проводили реакцию связывания 222E с промежуточным соединением 25 в соответствии с методикой, описанной в примере 2. Получали не совсем белое твердое вещество (0.009 г, 14%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6, две капли D_2O) δ 8.29 - 8.32 (m, 1H), 8.18 - 8.21 (m, 1H), 7.75 - 7.81 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 7.40 - 7.46 (m, 2H), 7.13 - 7.18 (m, 1H), 5.09 (d, J = 12.30 Гц, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.24 - 2.36 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.99 - 2.10 (m, 2H), 1.78-1.45 (m, 2H), 1.34 (d, J = 13.80 Гц, 1H), 0.99 (d, J = 6.78 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z: 608.3 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.20 мин (метод A).

Пример 223. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,17,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(18),2,4,6,15-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль



223A. трет-Бутил N-(1-диазо-2-оксогекс-5-ен-3-ил)карбамат.

К охлажденному (-40°C) раствору 2-((t-бутоксикарбонил)амино)пент-4-еноевой кислоты (15 г, 69.7 ммоль) в THF (250 мл) добавляли N-метилморфолин (9.19 мл, 84 ммоль) с последующим добавлением по каплям изобутил хлорформата (10.98 мл, 84 ммоль). Реакцию перемешивали при -40°C в течение 20 мин, после чего ее фильтровали для удаления солей. Фильтрат добавляли к раствору диазометана (4.39 г, 105 ммоль) в Et_2O (500 мл) [образованного из 1-метил-3-нитро-1-нитрозогуанидина]. Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 3 ч и затем реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1 ч реакцию продували азотом в течение 30 мин для удаления избытка диазометана. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2×100 мл), водой (2×50 мл), концентрированным солевым раствором (1×80 мл), высушивали Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением желтого твердого вещества (16 г). Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали целевой продукт (12.5 г, 75%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5.66 - 5.83 (m, 1H), 5.48 (br. s., 1H), 5.19 (dd, J = 3.21, 1.79 Гц, 1H), 5.03 - 5.16 (m, 2H), 4.24 (br. s., 1H), 2.35 - 2.62 (m, 2H), 1.46 (s,9H).

223B. трет-Бутил N-(1-бром-2-оксогекс-5-ен-3-ил)карбамат.

К охлажденной (-15°C) суспензии 223A (15 г, 62.7 ммоль) в диэтиловом эфире (500 мл) добавляли

по каплям HBr (~47% в воде) (18.11 мл, 157 ммоль). Через 15 мин реакцию оставляли медленно нагреваться до 0°C на протяжении 2.5 ч. Реакцию разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл) и промывали водой (2×100 мл), насыщенным раствором $NaHCO_3$ (1×80 мл), концентрированным солевым раствором (1×80 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта (17 г, 93%) в виде вязкой желтой жидкости, которая затвердевала в холодильнике.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5.62 - 5.76 (m, 1H), 5.12 - 5.21 (m, 2H), 5.08 (br. s., 1H), 4.57 (d, J = 6.00 Гц, 1H), 3.99 -4.12 (m, 2H), 2.38 - 2.67 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

223C. трет-Бутил N-[1-(1H-имидазол-4-ил)бут-3-ен-1-ил]карбамат.

Пробирку под давлением, содержащую раствор 223B (28 г, 96 ммоль), формамидина ацетат (19.95 г, 192 ммоль) и K_2CO_3 (53.0 г, 383 ммоль) в DMF (200 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разделяли между водой (200 мл) и этилацетатом (500 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Органические слои объединяли и промывали концентрированным солевым раствором (1×100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта (25.5 г, 84%) в виде клейкого коричневого твердого вещества. Его применяли на следующей стадии без очистки. МС (ИЭР) m/z: 238.2 $(M+H)^+$.

223D. трет-Бутил N-[l-(l-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол-4-ил)бут-3-ен-1-ил]карбамат.

К охлажденному (0°C) раствору 223C (25.5 г, 107 ммоль) в THF (260 мл) добавляли гидрид натрия (4.73 г, 118 ммоль). После добавления реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 30 мин реакцию охлаждали до 0°C и добавляли по каплям SEM-Cl (19.06 мл, 107 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением коричневого смолистого твердого вещества. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали целевой продукт (11.5 г, 70%) в виде смолистого коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 368.4 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, J = 1.25 Гц, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.71 (dd, J = 17.13, 10.13 Гц, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.99 - 5.10 (m, 3H), 4.73 (dd, J = 13.88, 6.38 Гц, 1H), 3.43 - 3.48 (m, 2H), 2.55 - 2.63 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.86 - 0.91 (m, 2H), 0.02 - 0.03 (m, 9H).

223E. трет-Бутил N-[1-(2-бром-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол-4-ил)бут-3-ен-1-ил]карбамат.

К охлажденному (-78°C) раствору 223D (5.0 г, 13.60 ммоль) в THF (100 мл) добавляли по каплям nBuLi (1.6 M в гексанах) (25.5 мл, 40.8 ммоль). Через 2 ч добавляли N-бромсукцинимид (2.421 г, 13.60 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь быстро охлаждали раствором насыщенного NH_4Cl (30 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли и промывали концентрированным солевым раствором (1×50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением клейкого желтого твердого вещества. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали целевой продукт (2.0 г, 26.5%) в виде клейкого, коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 446.0$(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) × 6.95 (s, 1H), 5.63 - 5.78 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.02 - 5.14 (m, 3H), 4.64 - 4.74 (m, 1H), 3.50 - 3.57 (m, 2H), 2.58 (t, J = 6.61 Гц, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.89 - 0.96 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).

223F. трет-Бутил N-[(1S)-1-[2-(2-амино-4-нигрофенил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол-4-ил]бут-3-ен-1-ил]карбамат (энантиомер I) и 223G. трет-Бутил N-[(1R)-1-[2-(2-амино-4-нитрофенил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол-4-ил]бут-3-ен-1-ил]карбамат (энантиомер II).

К раствору 223E (3 г, 6.72 ммоль) и (2-(2-амино-4-нитрофенил)-5-метил-1,3,2-диоксаборинан-5-ил)метилия (5.02 г, 20.16 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли калиевую соль фосфорной кислоты (4.28 г, 20.16 ммоль) и воду (10 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 15 мин. Далее добавляли $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 аддукт (0.274 г, 0.336 ммоль) и реакцию нагревали при 110°C. Через 3 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (80 мл) и затем ее промывали насыщенным $NaHCO_3$ (50 мл), водой (50 мл), концентрированным солевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением клейкого коричневого твердого вещества. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали клейкое коричневое твердое вещество. Энантиомеры разделяли при помощи хиральной ВЭЖХ, применяя колонку CHIRALPAK® AD-H 250×21 мм (подвижная фаза: CO_2:80%, растворитель:20% (0.5% DEA в метаноле)) с получением 223F (энантиомер I, 0.42 г, 13%) и 223G (энантиомер II, 0.545 г, 16%).

223F (Энантиомер I): МС (ИЭР) m/z: 503.9 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6 с двумя каплями D_2O) δ 7.56 - 7.62 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 8.53, 2.51 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.65 - 5.75 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.95 - 5.08 (m, 2H), 4.55 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 3.40 (t, J = 8.03 Гц, 2H), 2.32 - 2.49 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 0.69 - 0.77 (m, 2H), -0.14 (s, 9H).

223G (Энантиомер II): МС (ИЭР) m/z: 503.9 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6 с двумя каплями D_2O) δ 7.60 - 7.64 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.78, 2.26 Гц,

1H), 7.22 (s, 1H), 5.66 - 5.77 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.95 - 5.09 (m, 2H), 4.57 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 3.44 (t, J = 8.03 Гц, 2H), 2.32 - 2.48 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.73 - 0.80 (m, 2H), -0.11 (s, 9H).

223H. трет-Бутил N-[(1S)-1-(2-{2-[(2R)-2-метилбут-3-енамидо]-4-нитрофенил}-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1H-имидазол-4-ил)бут-3-ен-1-ил]карбамат.

К охлажденному (0°C) раствору 223F (0.650 г, 1.291 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли пиридин (0.313 мл, 3.87 ммоль) с последующим добавлением DMAP (0.015 г, 0.129 ммоль). Далее добавляли по каплям свежеприготовленное промежуточное соединение 48 (0.383 г, 3.23 ммоль) в DCM (0.5 мл). Через 20 мин реакцию концентрировали. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали целевой продукт (0.740 г, 98%) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z: 586.5 (M-H).

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 9.34 (t, J = 1.37 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 1.32 Гц, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.12 Гц, 1H), 5.76 - 6.04 (m, 2H), 5.36 (m, 2H), 5.04 - 5.26 (m, 4H), 4.80 (d, J = 6.66 Гц, 1H), 3.65 (t, J = 7.8Гц, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 2.64 - 2.79 (m, 1H), 2.50 - 2.61 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.32 (d, J = 6.9, 3H), 0.93 (t, J=8.1Гц, 3H),0.01(s, 9H).

2231. трет-Бутил N-[(10R,11E,14S)-10-метил-5-нитро-9-оксо-17-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-8,17,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(18),2,4,6,11,15-гексаен-14-ил]карбамат.

Высушенную на пламени 1 л трехгорлую круглодонную колбу, содержащую раствор 223H (0.42 г, 0.717 ммоль) и р-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (0.15 г, 0.789 ммоль) в DCM (700 мл), продували аргоном в течение 1 ч. Далее реакцию нагревали с обратным холодильником. Через 1 ч добавляли по каплям раствор трициклогексилфосфин[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-4,5-дигидроимидазол-2-илиден][бензилидин]рутения(IV) дихлорида (0.244 г, 0.287 ммоль) в DCM (6 мл). Реакцию оставляли перемешиваться с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали насыщенным $NaHCO_3$ (2×80 мл), концентрированным солевым раствором (80 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением клейкого коричневого твердого вещества. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали указанное в заголовке соединение (0.225 г, 56%) в виде клейкого, желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 558.5$(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12.80 (br. s., 1H), 9.33 (br. s., 1H), 7.94 - 8.04 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.00 Гц, 1H), 6.01-5.25 (m, 1H), 5.19 -5.27 (m, 4H), 5.14 (d, J = 7.50 Гц, 2H), 3.64 - 3.73 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 0.94 -1.01 (m, 3H), 0.00 (s, 9H).

223J. трет-Бутил N-[(10R,14S)-5-амино-10-метил-9-оксо-17-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-8,17,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(18),2(7),3,5,15-пентаен-14-ил]карбамат.

Раствор 223I (0.210 г, 0.377 ммоль) в EtOAc (20 мл) продували азотом и вакуумировали. Процесс повторяли 3 раза. Далее добавляли оксид платины(IV) (0.043 г, 0.188 ммоль), и реакцию продували газообразным H_2 в течение нескольких минут (баллонный H_2). Реакцию энергично перемешивали в атмосфере водорода. Через 16 ч реакцию разбавляли метанолом (5 мл) и затем ее фильтровали через слой CELITE®, промывая метанолом (2×5мл). Фильтрат концентрировали с получением 223J (0.200 г, 95%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 530.2$(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 12.15 (br. s., 1H), 7.56 (d, J = 8.51 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 2.25 Гц, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.46 (dd, J = 8.50, 2.50 Гц, 1H), 5.09 - 5.18 (m, 3H), 5.29-5.12 (m, 1H), 3.90-3.60 (m, 2H), 3.55 - 3.62 (m, 2H), 2.45-1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.97 (m, 2H), 1.66 - 1.78 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (s, 2H), 0.92 - 0.98 (m, 3H), 0.01 (s, 9H).

223K. трет-Бутил N-[(10R,14S)-5-[(метоксикарбонил)амино]-10-метил-9-оксо-17-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-8,17,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(18),2(7),3,5,15-пентаен-14-ил]карбамат.

К охлажденному (0°C) раствору 223J (0.195 г, 0.368 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли пиридин (0.045 мл, 0.552 ммоль) с последующим добавлением по каплям метилхлорформата (0.043 мл, 0.552 ммоль). Через 10 мин реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 1 ч реакцию разбавляли DCM (30 мл) и затем ее промывали насыщенным $NaHCO_3$ (2×20 мл), концентрированным солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением клейкого коричневого твердого вещества. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали указанное в заголовке соединение (0.145 г, 67%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 588.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.71 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.28, 2.26 Гц, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.19 - 5.27 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.64 - 3.73 (m, 2H), 2.58 (t, J = 6.27 Гц, 1H), 2.01 - 2.11 (m, 1H), 1.76 (dt, J = 6.40, 3.58 Гц, 2H), 1.52 - 1.62 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.35 - 1.41 (m, 2H), 1.07 (d, J = 7.03 Гц, 3H), 0.99 (dt, J = 8.91, 6.59 Гц, 2H), 0.05 (s, 9H).

223L. Метил N-[(10R,14S)-14-амино-10-метил-9-оксо-8,17,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(18),2(7),3,5,15-пентаен-5-ил]карбамат.

К раствору 223K (0.030 г, 0.051 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1 мл, 12.98 ммоль). Через 1 ч добавляли дополнительное количество TFA (0.4 мл). Через 1 ч реакцию концентрировали с получением белого твердого вещества. Добавляли петролейный эфир (5 мл) и смесь перемешивали. Удаляли пипеткой растворитель. Процесс повторяли с диэтиловым эфиром (2×7 мл) и твердое вещество высушивали под высоким вакуумом с получением целевого продукта (0.040 г, 93%) в виде белого твердого вещества.

МС (ИЭР) m/z: 358.4 $(M+H)^+$.

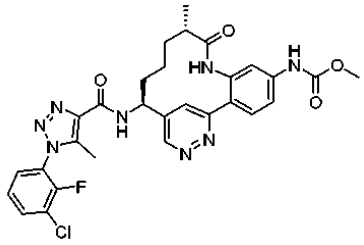
^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.68 (d, J = 2.01 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.63 (dd, J = 8.78, 5.77 Гц, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.17 - 2.30 (m, 1H), 1.81-1.95 (m, 2H), 1.65 - 1.80 (m, 2H), 1.34 - 1.55 (m, 2H), 1.12 (d, J= 7.03 Гц, 3H).

Пример 223. Метил N-[(10R,14S)-14-[1-(3-хлор-2- фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,17,18-триазатрицикло[13.2.1.$0^{2,7}$]октадека-1(18),2,4,6,15-пентаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

К раствору 223L (0.010 г, 0.028 ммоль) в DMF (1.0 мл) добавляли промежуточное соединение 21 (0.0071 г, 0.028 ммоль), EDC (0.0085 мг, 0.042 ммоль), HOBT (0.0064 мг, 0.042 ммоль) и основание Хунига (0.024 мл, 0.140 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию концентрировали с получением клейкого твердого вещества. Очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (2.8 мг, 13%) в виде не совсем белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.79 - 7.79 (m, 2H), 7.58 - 7.66 (m, 2H), 7.46 - 7.53 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.37 (t, J = 4.52 Гц, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.54 (d, J = 1.00 Гц, 3H), 2.18 - 2.25 (m, 2H), 2.00 - 2.09 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.03 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z: 593.0 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 6.38 мин.

Пример 224. Метил N-[(10S,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,17,18-триазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль



224A. трет-Бутил N-[(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)метил]карбамат.

Смесь 3,6-дихлорпиридазина (0.765 г, 5.14 ммоль) в воде (25 мл) нагревали до 75°C. Добавляли 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)уксусную кислоту (1 г, 5.71 ммоль) и формат аммония (0.072 г, 1.142 ммоль). Затем добавляли по каплям раствор нитрата серебра (0.194 г, 1.142 ммоль) в воде (1 мл) на протяжении 2 мин. К полученному в результате темно-коричневому раствору добавляли по каплям раствор персульфата аммония (5.21 г, 22.83 ммоль) в воде (30 мл) на протяжении 25 мин. Образовался пурпурный осадок.

Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 40 мин и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали на лед, подщелачивали водным раствором аммиака, поддерживая температуру ниже 5°C. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали целевой продукт (0.3 г, 18%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 278.1 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7.51 (s, 1H), 5.15 (br. s., 1H), 4.40 (s,2H), 1.49 (s,9H).

224B. трет-Бутил N-[1-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)бут-3-ен-1-ил]карбамат.

К охлажденному (-78°C) раствору 224A (2 г, 7.19 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) добавляли TMEDA (3.2 мл, 21.20 ммоль). К полученному в результате раствору светло-зеленого цвета добавляли по каплям п-бутиллитий (1.6 M в гексане) (25.2 мл, 40.3 ммоль). После добавления реакцию оставляли нагреваться до -40°C на протяжении 30 мин. Реакцию охлаждали до -78°C и затем добавляли по каплям аллил бромид (2.7 мл, 31.2 ммоль). Через 1 ч реакцию останавливали добавлением насыщенного хлорида аммония (25 мл) и реакцию нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали 1н. HCl (15 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (15 мл), концентрированным солевым раствором (15 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали целевой продукт (0.93 г, 41%) в виде темно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 318.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7.76 - 7.76 (m, 1H), 5.85 - 5.86 (m, 1H), 5.17 (d, J = 1.00 Гц, 2H), 4.88 - 4.88 (m, 1H), 2.55 - 2.57 (m, 1H), 2.41 - 2.43 (m, 1H), 1.42 - 1.44 (m, 9H).

224C. трет-Бутил N-[(1S)-1-[6-(2-амино-4-нитрофенил)-3-хлорпиридазин-4-ил]бут-3-ен-1-ил]карбамат (энантиомер I) и 224D. трет-Бутил N-[(1R)-1-[6-(2-амино-4-нитрофенил)-3-хлорпиридазин-4-ил]бут-3-ен-1-ил]карбамат (энантиомер II).

Смесь 224B (0.5 г, 1.571 ммоль) в толуоле (10 мл) и этаноле (1 мл) дегазировали газообразным азотом. Далее добавляли 2-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-5-нитроанилин (0.452 г, 1.807 ммоль) и карбонат натрия (0.500 г, 4.71 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 мин. Затем

добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0.082 г, 0.071 ммоль) и реакцию нагревали до 100°C. Через 16 ч реакцию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через пробку CELITE®. Фильтрат промывали водой, концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали целевой продукт (0.2 г, 30%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ с использованием CHIRALCEL® OJ-H с получением 224C (энантиомер I) в виде бледно-желтого твердого вещества и 224D (энантиомер II) в виде бледно-желтого твердого вещества.

224C (Энантиомер I): (ИЭР) m/z: 420.2$(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8.11 (s, 1H), 7.72 - 7.79 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 8.73, 2.31 Гц, 1H), 5.83 - 5.95 (m, 1H), 5.14 - 5.20 (m, 2H), 5.01 (br. s, 1H), 2.41 - 2.71 (m, 2H), 1.39 - 1.49 (m, 9H).

$[\alpha]^{20}_D$ = - 62 (c 0.1, MeOH).

224D (Энантиомер II): МС (ИЭР) m/z: 420.2$(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8.11 (s, 1H), 7.74 - 7.76 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 8.69, 2.36 Гц, 1H), 5.81 - 5.95 (m, 1H), 5.14 - 5.20 (m, 2H), 4.96 - 5.06 (m, 1H), 2.14 - 2.43 (m, 2H), 1.39 - 1.50 (m, 9H).

$[\alpha]^{20}_D$ = 78.4 (c 0.1, MeOH).

224E. трет-Бутил N-[(1S)-1-{3-хлор-6-[2-(2-метилбут-3-енамидо)-4-нитрофенил]пиридазин-4-ил}бут-3-ен-1-ил]карбамат.

К охлажденному (0°C) раствору 224C (0.1 г, 0.238 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и пиридине (0.058 мл, 0.715 ммоль) добавляли промежуточное соединение 48 (0.031 г, 0.262 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 35 мин реакцию концентрировали. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали целевой продукт (0.1 г, 84%) в виде бледно-желтого полутвердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 502.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 10.63-10.64 (d, J = 6.03 Гц, 1H), 8.93-8.95 (m, 1H), 8.17 - 8.19 (m, 2H), 7.92 - 7.93 (m, 1H), 7.70 - 7.71 (m, 1H), 5.87 - 5.91 (m, 2H), 5.13 - 5.20 (m, 4H), 4.99 - 5.11 (m, 1H), 3.19 - 3.22 (m, 1H), 2.51 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.49 (m, 1H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.36-1.51 (m, 9H), 1.27 (d, J = 6.73 Гц, 3H).

224F. трет-Бутил N-[(1S)-1-{6-[4-амино-2-(2-метилбут-3-енамидо)фенил]-3-хлорпиридазин-4-ил}бут-3-ен-1-ил]карбамат.

Смесь 224E (0.24 г, 0.478 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) и воде (1.667 мл) нагревали до 70°C в атмосфере N_2. Далее добавляли тонкоизмельченное железо (0.134 г, 2.391 ммоль). Через 30 мин реакцию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через CELITE®. Фильтрат нейтрализовали 10% раствором NaOH. Смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт промывали диэтиловым эфиром (2×5 мл) и высушивали с получением целевого продукта (0.19 г, 84%) в виде бледно-розового твердого вещества. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z: 502.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11.61-11.63 (d, J = 7.21 Гц, 1H), 8.07-8.32 (m,1H), 7.65 - 7.69 (m, 2H), 7.46 - 7.48 (m, 1H), 6.46 - 6.48 (m, 1H), 5.80 - 5.88 (m, 4H), 5.20 - 5.24 (m, 1H), 5.12 - 5.14 (m, 3H), 4.99 - 5.10 (m, 1H), 3.19 - 3.22 (m, 1H), 2.51 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.49 (m, 1H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.27 (m, 3H).

224G. трет-Бутил N-[(1S)-1-(3-хлор-6-{4-[(метоксикарбонил)амино]-2-(2-метилбут-3-енамидо)фенил}пиридазин-4-ил)бут-3-ен-1-ил]карбамат.

К охлажденному (-60°C) раствору 224F (0.06 г, 0.127 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли пиридин (0.011 мл, 0.140 ммоль). Далее добавляли по каплям раствор метилхлорформата (9.85 мкл, 0.127 ммоль) в DCM. Через 30 мин реакцию разбавляли DCM и промывали насыщенным бикарбонатом натрия, концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали целевой продукт (0.021 г, 31%) в виде бледно-розового твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 530.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10.83- 10.84 (d, J = 7.21 Гц,1H), 9.96 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70 - 7.71 (m, 1H), 7.61 - 7.63 (dd, J = 8.28, 6.90 Гц, 1H), 7.48 -7.51 (m, 1H), 5.77 - 5.92 (m, 2H), 5.12 - 5.20 (m, 4H), 4.92 - 5.10 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.14 -3.18 (m, 1H), 2.45 - 2.50 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.27 (d, J = 7.03 Гц, 3H).

224H. Метил N-[(11E,14S)-14-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-16-хлор-10-метил-9-оксо-8,17,18-триазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,11,15,17-гептаен-5-ил]карбамат.

Раствор 224G (0.1 г, 0.189 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (40 мл) дегазировали аргоном в течение 25 мин. Далее добавляли катализатор Граббса II поколения (0.064 г, 0.075 ммоль) и реакцию нагревали при 120°C в условиях микроволн в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через CELITE® и фильтрат промывали насыщенным бикарбонатом натрия, концентрированным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью нормально-фазовой хроматографии получали 224H (0.02 г, 22%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z : 501.2 $(M+H)^+$.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 7.9 - 8.01 (m, 2 H), 7.79 - 7.85 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.34 -

7.4 (m, 2 H), 5.82-5.93 (m, 1H), 5.68 - 5.79 (m, 1 H), 4.94-5.06 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.20 - 3.29 (m, 1H), 2.38-0.63 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 0.90-0.97 (m, 3H).

224I. Метил N-[(10S,14S)-14-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-10-метил-9-оксо-8,17,18-триазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2(7),3,5,15,17-гексаен-5-ил]карбамат.

Смесь 224H (0.025 г, 0.050 ммоль) и формата аммония (0.001 мг, 0.025 ммоль) в метаноле (10 мл) продували N_2 в течение 10 мин. Далее к реакции добавляли Pd/C (0.042 г, 0.398 ммоль). Через 16 ч реакцию фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали. Сырой материал промывали диэтиловым эфиром (2×5 мл) и высушивали с получением целевого продукта (0.019 г, 81%) в виде черного твердого вещества. МС (ИЭР) m/z : 470.2 $(M+H)^+$.

224J. Метил N-[(10S,14S)-14-амино-10-метил-9-оксо-8,17,18-триазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-5-ил]карбамат.

К охлажденному (0°C) раствору 2241 (0.027 г, 0.058 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0.250 мл, 3.24 ммоль). Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 ч реакцию концентрировали. Сырой материал промывали диэтиловым эфиром (2×3 мл), этилацетатом (2×5 мл), DCM (5×15 мл) и высушивали с получением целевого продукта (0.018 г, 52%) в виде красноватого коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 370.6 $(M+H)^+$.

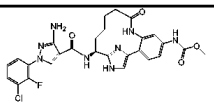
Пример 224. Метил N-[(10S,14S)-14-[1-(3-хлор-2-фторфенил)-5-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амидо]-10-метил-9-оксо-8,17,18-триазатрицикло[13.3.1.$0^{2,7}$]нонадека-1(19),2,4,6,15,17-гексаен-5-ил]карбамат, TFA соль.

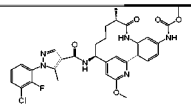
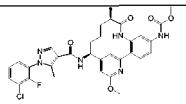
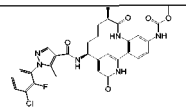
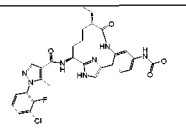
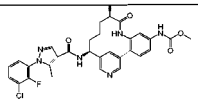
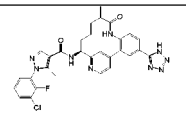
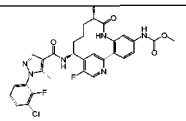
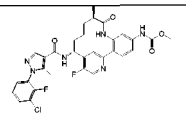
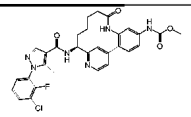
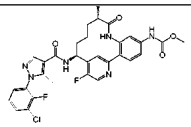
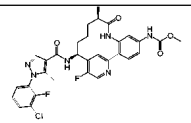
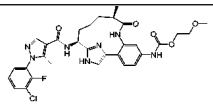
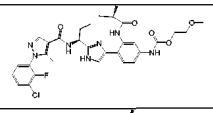
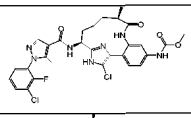
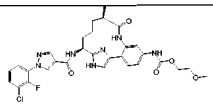
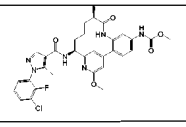
К раствору 224J (0.018 г, 0.049 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли промежуточное соединение 21 (0.012 г, 0.049 ммоль), HOBT (0.011 г, 0.073 ммоль), EDC (0.014 г, 0.073 ммоль) и DIPEA (0.043 мл, 0.244 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию концентрировали с получением клейкого твердого вещества. Очисткой с помощью обращено-фазовой ВЭЖХ получали целевой продукт (3.5 мг, 12%) в виде не совсем белого твердого вещества.

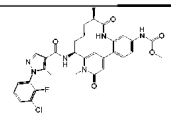
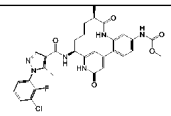
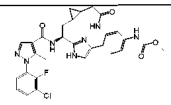
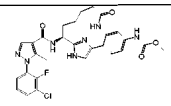
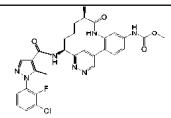
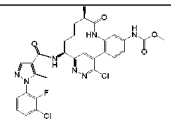
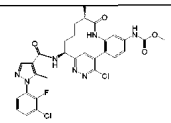
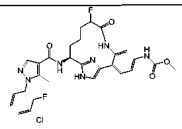
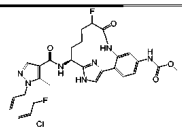
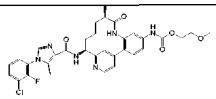
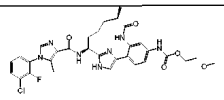
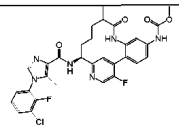
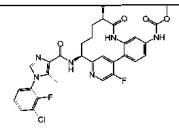
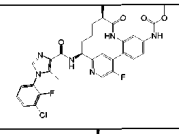
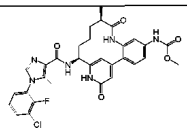
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.35 (d, J = 7.53 Гц, 1H), 9.23 (d, J = 1.76 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (ddd, J = 8.28, 6.90, 1.63 Гц, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 7.49 - 7.60 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 4.99 - 5.11 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (dd, J = 15.56, 7.53 Гц, 1H), 1.89 - 2.04 (m, 2 H), 1.63 - 1.75 (m, 1H), 1.46 - 1.57 (m, 1H), 1.30 - 1.43 (m, 2 H), 1.13 (d, J = 7.03 Гц, 3H). МС (ИЭР) m/z: 607.2 $(M+H)^+$. Аналитическая ВЭЖХ, время удерживания = 8.40 мин (метод A).

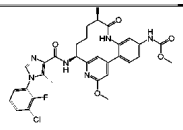
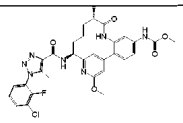
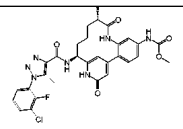
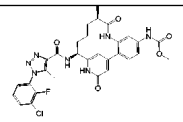
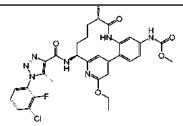
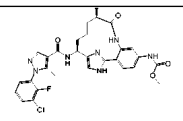
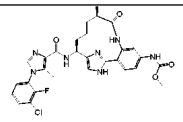
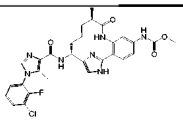
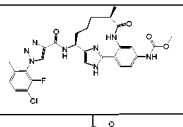
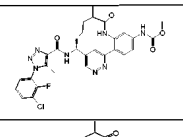
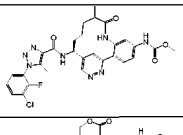
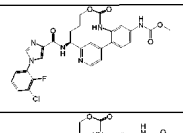
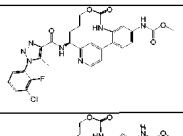
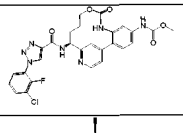
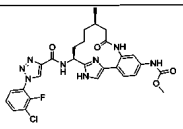
Следующие примеры в табл. 12 получали, применяя связывание кислот с аминами. Использованы кислоты как указаны в нижеприведенной таблице в разделе "Промежуточное соединение". Могут быть использованы различные реагенты сочетания, за исключением тех, которые описаны в примере 34, такие как BOP, PyBop, EDC/HOBt, HATU или T_3P. Когда было необходимо, выполняли снятие защиты Boc и SEM.

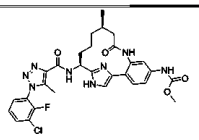
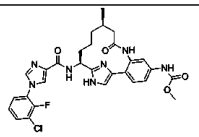
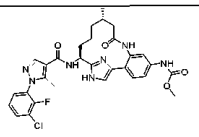
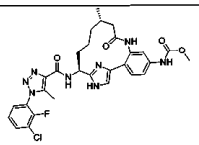
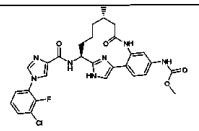
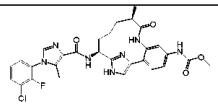
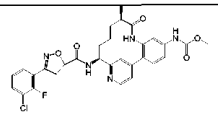
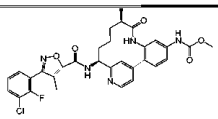
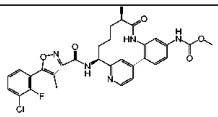
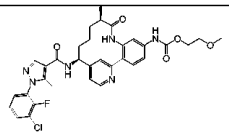
Таблица 12

Пример #	Стереохимия	Структура	M+H	RT, мин Метод
225	Гомохиральное		581.2	4.63 D

226	Гомохиральное		635.6	8.42 A
227	Гомохиральное		635.6	8.22 A
228	Гомохиральное		621.6	7.10 A
229	Гомохиральное		608.3	6.00 A
230	Гомохиральное		606.3	6.13 A
231	Диастереомерная смесь		600.1	5.99 A
232	Гомохиральное		623.0	8.15 A
233	Гомохиральное		623.0	8.02 A
234	Гомохиральное		591.0	5.91 A
235	Гомохиральное		622.9	8.66 A
236	Гомохиральное		622.9	8.79 A
237	Гомохиральное		638.3	5.95 A
238	Гомохиральное		638.3	6.00 A
239	Гомохиральное		628.2	7.54 A
240	Гомохиральное		624.3	6.70 A
241	Гомохиральное		634.9	6.85 A

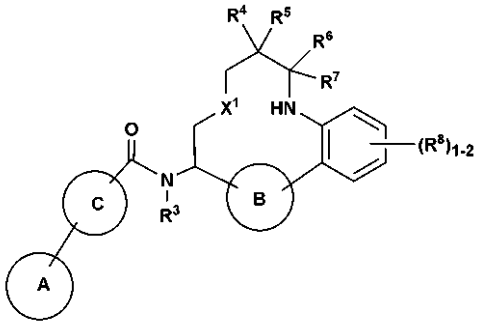
242	Гомохиральное		635.0	6.25 B
243	Гомохиральное		621.1	4.99 A
244	Гомохиральное		591.9	5.24 A
245	Гомохиральное		579.9	5.24 A
246	Гомохиральное		606.3	8.15 A
247	Гомохиральное		640.2	9.86 A
248	Гомохиральное		640.3	9.70 A
249	Гомохиральное		598.0	5.30 A
250	Гомохиральное		598.1	6.28 A
251	Гомохиральное		649.3	5.20 D
252	Гомохиральное		638.1	5.06 E
253	Диастереомерная смесь		623.2	7.50 A
254	Гомохиральное		623.1	7.50 A
255	Гомохиральное		623.1	7.50 A
256	Гомохиральное		621.0	4.91 A

257	Гомохиральное		635.1	5.19 A
258	Гомохиральное		635.9	7.25 A
259	Гомохиральное		622.0	6.20 B
260	Гомохиральное		622.0	6.22 B
261	Гомохиральное		650.2	3.59 B
262	Гомохиральное		594.2	5.75 A
263	Гомохиральное		593.8	6.31 A
264	Гомохиральное		592.0	6.24 A
265	Гомохиральное		609.4	6.96 A
266	Гомохиральное		605.0	8.47 A
267	Гомохиральное		605.0	8.40 A
268	Гомохиральное		579.2	6.33 A
269	Гомохиральное		594.1	7.00 A
270	Гомохиральное		579.2	7.04 A
271	Гомохиральное		595.5	6.48 A

272	Гомохиральное		609.4	6.75 A
273	Гомохиральное		594.2	6.19 A
274	Гомохиральное		609.3	6.43 A
275	Гомохиральное		609.3	6.60 A
276	Гомохиральное		594.0	6.14 A
277	Гомохиральное		594.1	5.02 D
278	Диастереомерная смесь		594.2	5.94 6.05 D
279	Гомохиральное		606.2	9.27 A
280	Гомохиральное		606.1	7.19 A
281	Гомохиральное			

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, где

кольцевая группа A выбрана из арила, представляющего собой фенил, и 5-6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N, NH и S, где указанные арил и гетероцикл необязательно замещены R^1;

кольцевая группа B представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NH, $S(O)_p$ и O, где указанный гетероцикл необязательно замещен R^{10};

кольцевая группа C представляет собой 4-5-членный гетероцикл, содержащий атомы углерода и 1-4 гетероатома, выбранных из N, NR^9, $S(O)_p$ и O, где указанный гетероцикл необязательно замещен R^2;

X^1 выбран из C_{1-4} алкилена и C_{2-4} алкенилена; необязательно, один или более атомов углерода указанных алкилена и алкенилена могут быть заменены на O;

R^1, в каждом случае независимо, выбран из H, галогена, NO_2, C_{1-6} алкила, OH, OMe и CN;

R^2 выбран из H, =O, OH, NH_2, CF_3, галогена и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного OH;

R^3 выбран из H и C_{1-4} алкила;

в качестве альтернативы R^2 и R^3 совместно с атомами, к которым они непосредственно или косвенно присоединены, образуют кольцо, где указанное кольцо необязательно замещено =O;

R^4 выбран из H, C_{1-4} алкила, гидроксила и C_{3-6} циклоалкила;

R^5 выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^6 выбран из H, галогена, C(O)OH и $C(O)O(C_{1-4}$ алкил);

R^7 выбран из H, C_{1-4} алкила и CF_3;

в качестве альтернативы R^6 и R^7 совместно представляют собой =O;

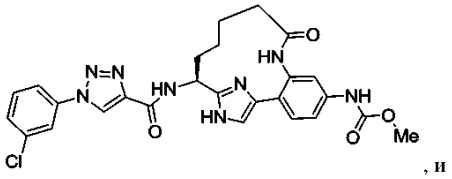
R^8, в каждом случае независимо, выбран из H, галогена, $NHC(O)O\text{-}C_{1-4}$ алкила, CO_2H, $CO_2(C_{1-4}$ алкил), $-(CH_2)_2CO_2H$; NH_2, $-CH_2NH_2$; $-NHCO(C_{1-4}$ алкил), $-NHCO_2(CH_2)_{1-2}O(C_{1-4}$ алкил), $-NHCO_2(CH_2)_{1-3}O(C_{1-4}$ алкил), $NHCO_2CH_2CH(C_{1-4}$ алкил)$O(C_{1-4}$ алкил), $-NHCO_2(CH_2)_{1-2}OH$, $-NHCO_2CH_2CO_2H$, $-NHC(O)NH(C_{1-4}$ алкил), $-NHC(O)N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, $-NHSO_2(C_{1-4}$ алкил), $-CONH_2$, $-CONH(C_{1-4}$ алкил) и $-CON(C_{1-4}$ алкил$)_2$;

R^9 выбран из H и C_{1-4} алкила;

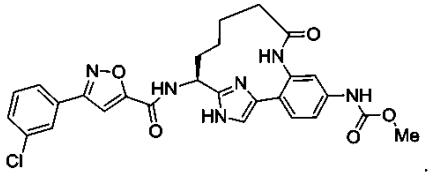
R^{10}, в каждом случае независимо, выбран из H, галогена, CN, =O, OH; NH_2, C_{1-4} алкокси;

p, в каждом случае независимо, выбран из 0, 1 и 2;

при условии, что исключены следующие соединения:

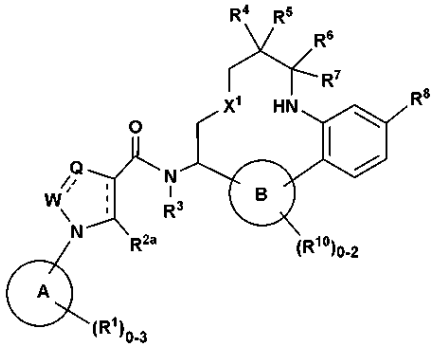


, и



.

2. Соединение по п.1, имеющее формулу (II)



(II)

или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, где

кольцевая группа A выбрана из арила, представляющего собой фенил, и 6-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-2 гетероатома, выбранных из N и NH;

кольцевая группа B выбрана из имидазола, пиридина, пиридона и пиридазина;

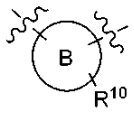
X^1 выбран из CH_2 и CH=CH;

W и Q, каждый независимо, выбраны из N, NR^9, CR^2 и CHR^2 и

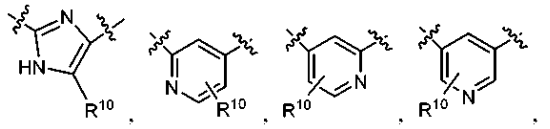
R^{2a} выбран из H, NH_2 и C_{1-4} алкила.

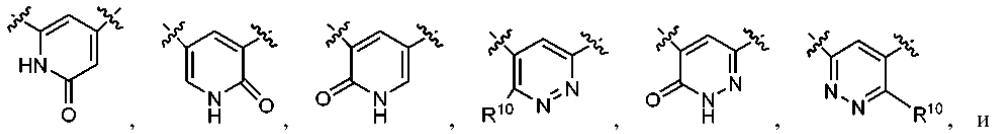
3. Соединение по п.2 или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, где

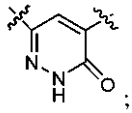
кольцевая группа A выбрана из фенила и пиперидина;



независимо выбран из

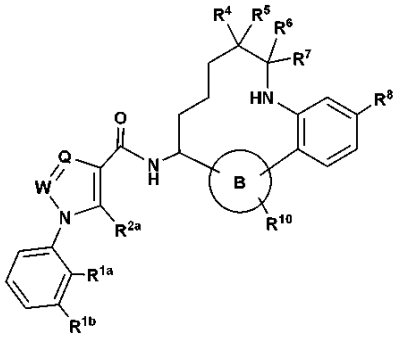






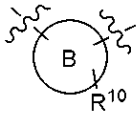
R^{10} выбран из H, галогена и CN.

4. Соединение по п.3, имеющее формулу (III)

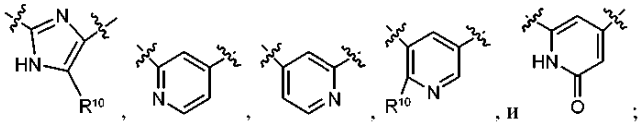


(III)

или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, где



независимо выбран из



W и Q, каждый независимо, выбраны из N и CR^2;

R^{1a} и R^{1b}, каждый независимо, выбраны из H и галогена;

R^2, в каждом случае независимо, выбран из H и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного OH;

R^{2a} выбран из H, NH_2 и Me;

R^4 выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^5 выбран из H и C_{1-4} алкила;

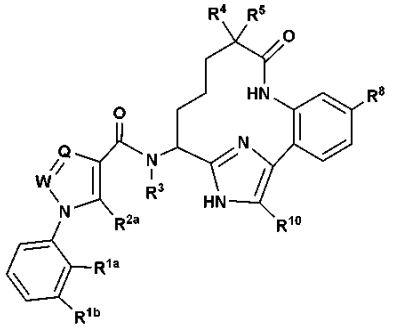
R^6 независимо выбран из H, C(O)OH и C(O)O(C_{1-4} алкил);

R^7 выбран из H, C_{1-4} алкила и CF_3;

в качестве альтернативы R^6 и R^7 совместно представляют собой =O и

R^{10} выбран из H, галогена и CN.

5. Соединение по п.4, имеющее формулу (IV)



(IV)

или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, где

W и Q, каждый независимо, выбраны из N и CH;

R^{1a} и R^{1b}, каждый независимо, выбраны из H, F и Cl;

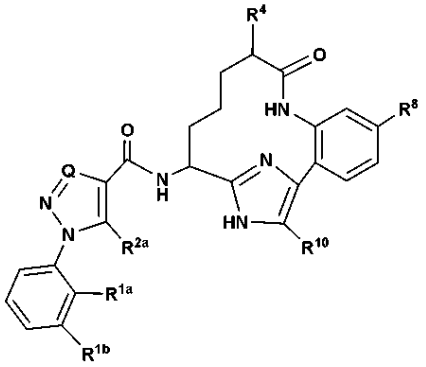
R^4 выбран из H, метила, этила, пропила, изопропила и бутила;

R^5 представляет собой H;

R^8 представляет собой $NHC(O)O\text{-}C_{1\text{-}4}$ алкил и

R^{10} выбран из H и CN.

6. Соединение по п.5, имеющее формулу (V)



(V)

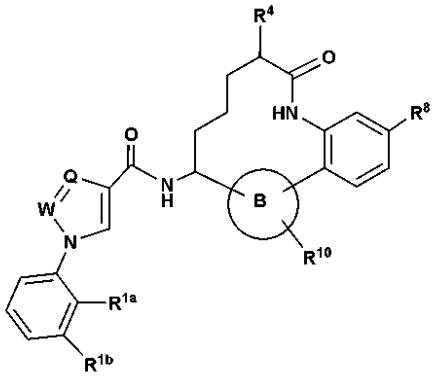
или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, где

R^{1a} выбран из H и F;

R^{1b} представляет собой Cl и

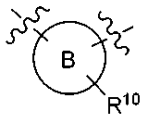
R^4 выбран из H, метила, этила и изопропила.

7. Соединение по п.4, имеющее формулу (VI)

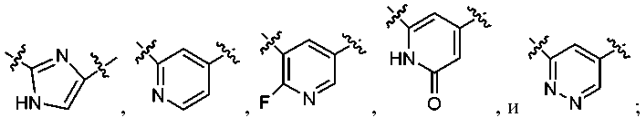


(VI)

или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват, где



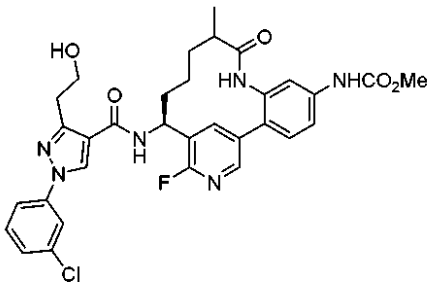
независимо выбран из



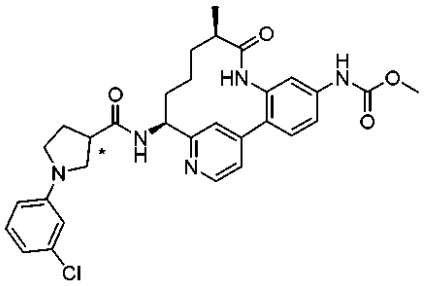
; и

W выбран из N и CH;

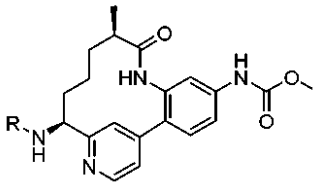
Q выбран из N и CH;
R^{1a} и R^{1b}, каждый независимо, выбраны из F и Cl;
R^4 выбран из H, метила и этила и
R^8 представляет собой NHC(O)OMe.
8. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из



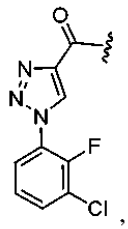
;



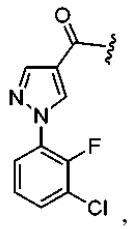
;



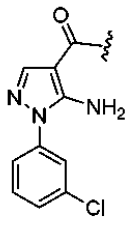
где R представляет собой



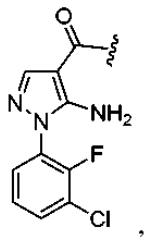
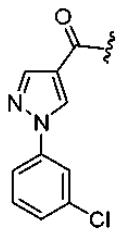
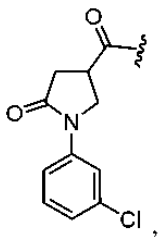
,

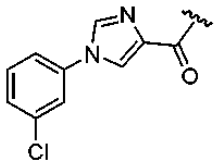
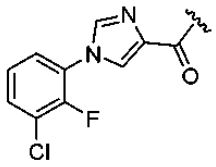
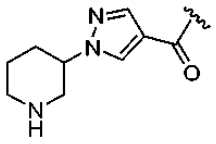


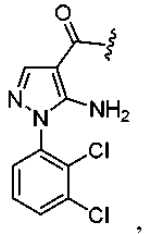
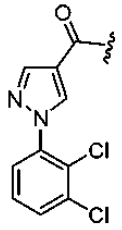
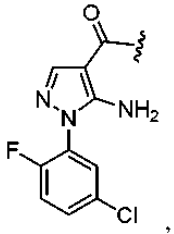
,

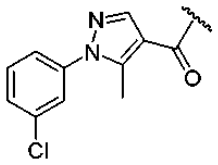
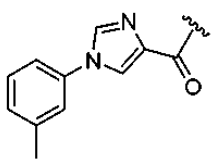
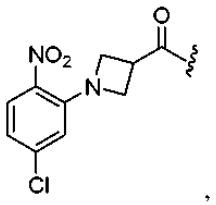


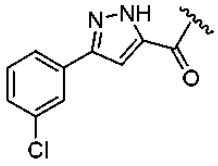
,

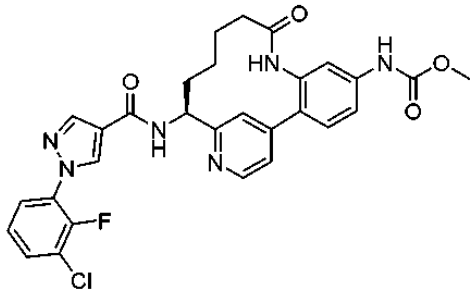

,

,

,

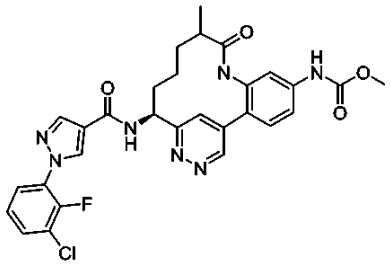

,

,

,

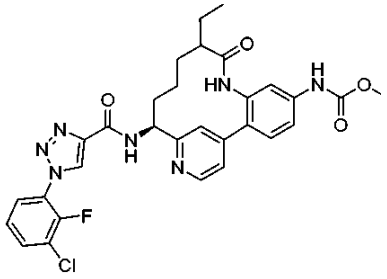

,

,

,

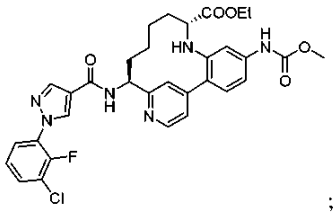

,

,

, **или**


;

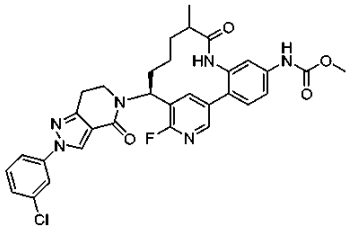

;



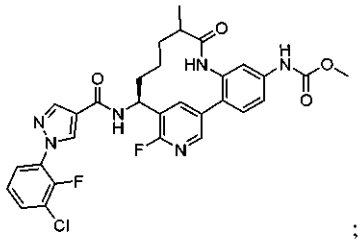




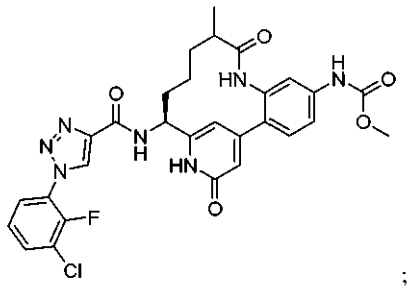
;



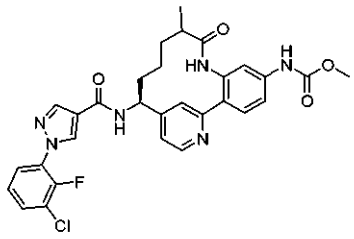
;



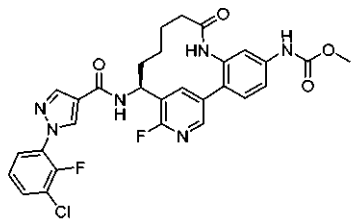
;



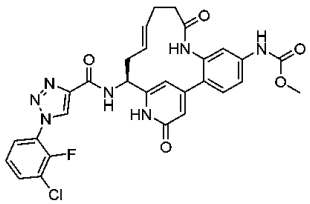
;



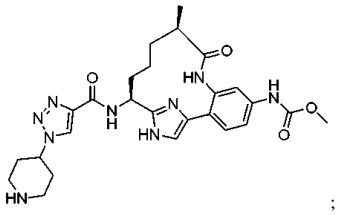
;



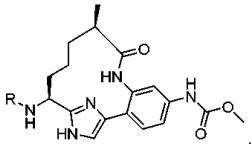
;



;

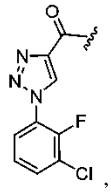
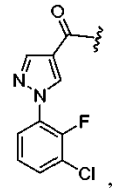
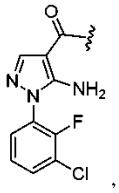


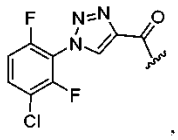
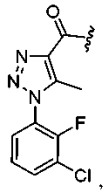
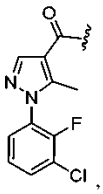
;



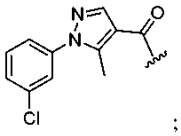
,

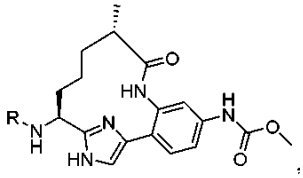
где R представляет собой


,

,

,

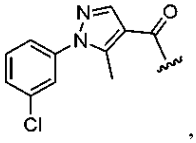
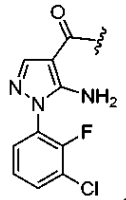
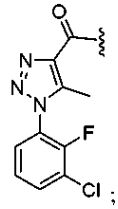

,

,

,

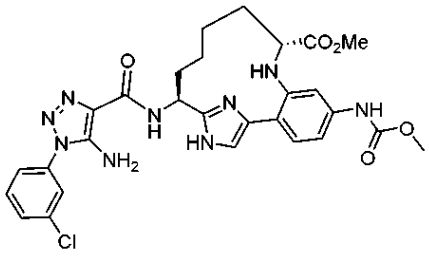
или

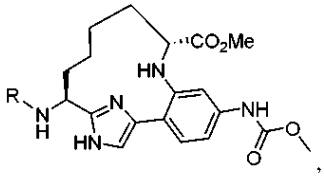

;


;

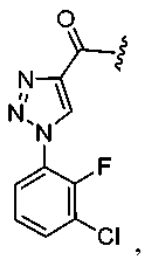
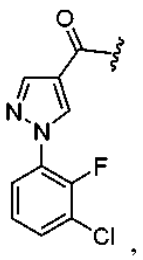
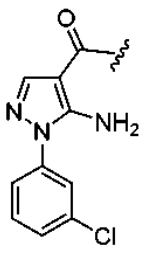
где R представляет собой

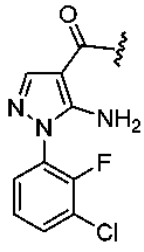
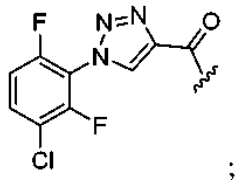

,

, или

;

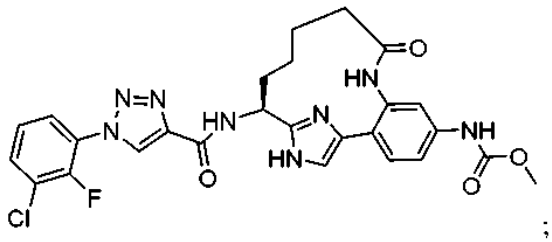

;

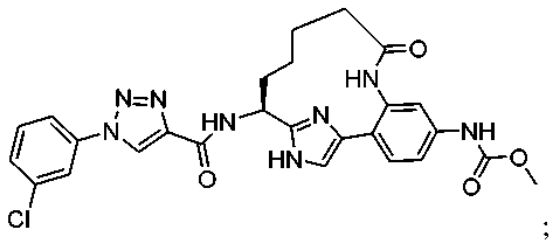

,

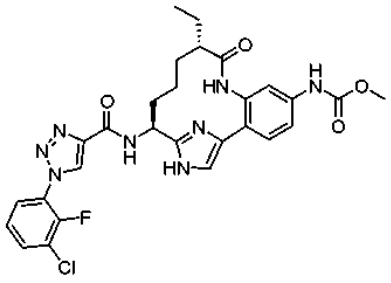
где R представляет собой

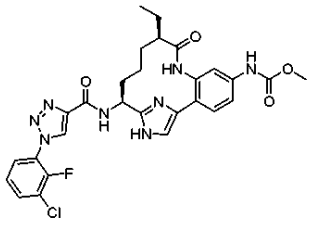

,

,

,


, или

;

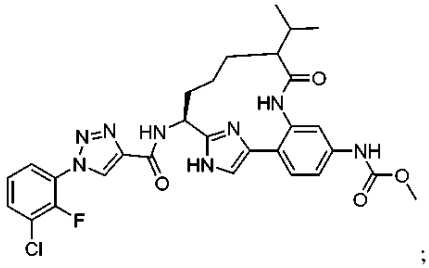

;


;

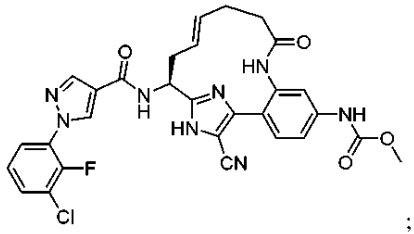

;



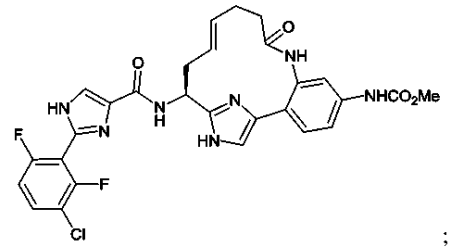
;



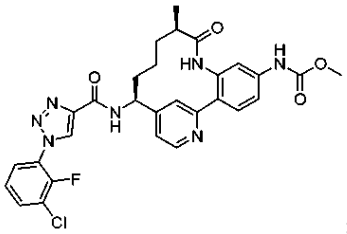
;

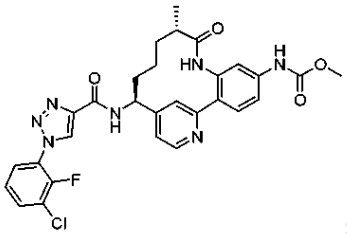


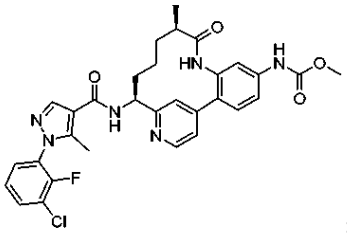
;

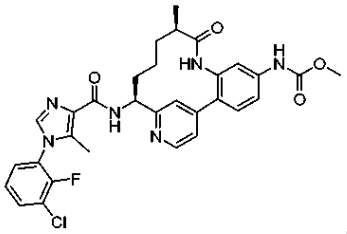


;


;


;


; и


.

9. Фармацевтическая композиция, ингибирующая фактор свертывания крови XIa и/или калликреин плазмы, содержащая одно или более соединений по любому из пп.1-8 и фармацевтически приемлемые носитель или разбавитель.

10. Способ лечения и/или профилактики тромбоэмболического заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-8 или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

11. Способ по п.10, в котором тромбоэмболическое заболевание выбрано из группы, состоящей из артериальных сердечно-сосудистых тромбоэмболических заболеваний, венозных сердечно-сосудистых тромбоэмболических заболеваний и тромбоэмболических заболеваний в камерах сердца или в периферическом кровообращении.

12. Способ по п.11, в котором тромбоэмболическое заболевание выбрано из нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома, мерцательной аритмии, инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки, инсульта, атеросклероза, окклюзионной болезни периферических артерий, венозного тромбоза, тромбоза глубоких вен, тромбофлебита, артериальной эмболии, коронарного артериального тромбоза, церебрального артериального тромбоза, церебральной эмболии, почечной эмболии, эмболии легочной артерии и тромбоза, возникающего вследствие применения медицинских имплантатов, устройств или процедур, при которых кровь подвергается воздействию искусственной поверхности, что способствует тромбозу.

13. Применение соединения по любому из пп.1-8 или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в терапии тромбоэмболического заболевания.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2