

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Сполуки даного винаходу відносяться до 2-заміщених сполук цефему, які мають широкий спектр антибактеріальної дії, зокрема, проявляють високу антибактеріальну активність відносно грамнегативних бактерій, продукуючих бета-лактамазу, і до фармацевтичних композицій, що включають ці сполуки цефему.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

До теперішнього часу розроблений цілий ряд бета-лактамних препаратів, і вони стали надзвичайно важливими антибактеріальними лікарськими засобами, вживаними в клініці. Проте виникає постійно зростаюче число видів бактерій, які набувають резистентності до дії бета-лактамних препаратів внаслідок продукування ними бета-лактамази, яка руйнує бета-лактамні препарати.

Відповідно до молекулярної класифікації Емблера, бета-лактамази підрозділяються переважно на чотири класи. А саме, ці класи включають клас А (тип TEM, тип SHV, тип CTX-M, тип KPC і інші подібні типи), клас В (тип IMP, тип VIM, тип L-1 і інші подібні типи), клас С (тип AmpC) і клас D (тип OXA і інші подібні типи). Серед них, до типів класів А, С і D в основному відноситься серин-бета-лактамаза, а до типу класу В відноситься метало-бета-лактамаза. Відомо, що вони відрізняються один від одного механізмом гідролізу бета-лактамних препаратів, що викликається ними.

Останнім часом, в клініці постійно виникає проблема, пов'язана з існуванням грамнегативних бактерій, які набули високої резистентності до ряду бета-лактамних препаратів, у тому числі до цефемів і карбапенемів, внаслідок продукування ними серин-бета-лактамаз типів класу А (ESBL) і D, які мають розширений субстратний спектр, і метало-бета-лактамази типу класу В, яка має розширений субстратний спектр. Зокрема, відомо, що метало-бета-лактамаза є однією з причин набуття множинної лікарської резистентності грамнегативними бактеріями. Відомі сполуки цефему, які проявляють середню за величиною активність відносно грамнегативних бактерій, продукуючих метало-бета-лактамази (наприклад, патентний документ International Publication No. 2007/119511 і Applied Microbiology and Biotechnology (1994), 40(6), 892-7). Проте існує необхідність в створенні сполук цефему, які б проявляли вищу антибактеріальну активність, зокрема, які були б ефективнішими відносно ряду грамнегативних бактерій, продукуючих бета-лактамазу.

Одним з відомих антибактеріальних препаратів, що має високу бактерицидну активність проти грамнегативних бактерій, є сполуки цефему, що володіють внутрішньомолекулярною катехольною групою (наприклад, The Journal of Antibiotics, vol. 61, pp. 36-39 (2008); The Journal of Antibiotics, vol. 43, pp. 1617-1620 (1990); The Journal of Antibiotics, vol. 42, pp. 795-806 (1989)). Їх дія заснована на тому, що катехольна група утворює хелат з Fe^{3+} , внаслідок чого сполука ефективно проникає в організм бактерії за допомогою системи транспортування Fe^{3+} на клітинній мембрані (TonB-залежна система транспортування заліза). Тому, були проведені дослідження сполук, що мають у своєму складі катехольну або аналогічну до неї структуру на фрагменті 3-бічного ланцюга або 7-бічного ланцюга на скелеті цефему.

Приклади в непатентній літературі (дивіться, наприклад, Applied Microbiology and Biotechnology (1994), 40(6), 892-7) і в патентній літературі (дивіться, наприклад, Japanese Laid-Open Publication No. 4-364189; Japanese Laid-Open Publication No. 3-173893; Japanese Laid-Open Publication No. 2-15090; Japanese Laid-Open Publication No. 2-28187; Japanese Laid-Open Publication No. 2-117678; Japanese Laid-Open Publication No. 2-28185), відповідно, описують похідні катехольного типу, що мають катехольну групу на фрагменті 3-бічного ланцюга на скелеті цефему. Інші патентні документи (наприклад, Japanese Laid-Open Publication No. 2-15090; Japanese Laid-Open Publication No. 2-28187; Japanese Laid-Open Publication No. 6-510523; і Japanese Laid-Open Publication No. 5-213971) описують похідні псевдо-катехольного типу, що мають гідроксипіридонову групу на фрагменті 3-бічного ланцюга на скелеті цефему. У патентних документах International Publication No. 2007/096740 і International Publication No. 2003/078440 розкриті сполуки цефему, що мають групу четвертинного амонію, але не описане похідне катехольного типу.

Більше того, в згаданих вище документах, які описують сполуки цефему, що мають у своїй структурі катехольну групу, відсутній опис метало-бета-лактамази типу класу В і специфічної антибактеріальної активності відносно широкого спектру грамнегативних бактерій, що включають тип класу В.

Крім того, конкретні патентні документи (наприклад, European Patent Publication No. 35357 і US patent No. 3487079) і непатентна

Джерела інформації: (наприклад, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, vol. 31, 1482-1493 (1983); Journal of Medicinal Chemistry, vol. 14, 420-425 (1971); і International Journal of Peptide & Protein Research, vol. 10, 51-59 (1977)), відповідно, описують сполуки цефему, що мають замісник в положенні 2 скелету цефему. Проте ці сполуки не мають групи четвертинного амонію і катехольної групи в положенні 3 скелету цефему.

Непатентна

Джерела інформації: (наприклад, The Journal of Antibiotics, vol. 41, pp. 1154-1157 (1988); The Journal of Antibiotics, vol. 43, pp. 357-371 (1989)) описує сполуки окса-цефему, що мають замісник в

положенні 2 скелету окса-цефему. Проте ці сполуки не мають катехольної групи в положенні 3 скелету окса-цефему.

Заявник даного винаходу вже зареєстрував патентні заявки на сполуки цефему, що мають замісники типу катехолу (наприклад, International Publication No. 2010/050468; International Publication No. 2011/125966; International Publication No. 2011/125967 і International Publication No. 2011/136268). Проте ці заявки не розкривають сполуку, що має замісник в положенні 2 скелету цефему.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Задачі, що вирішуються винаходом

Даний винахід пропонує 2-заміщені сполуки цефему, що мають групу четвертинного амонію на 3-бічному ланцюзі, переважно, разом з катехольною групою, які проявляють високий антибактеріальний спектр дії відносно ряду бактерій, у тому числі грамнегативних бактерій і/або грампозитивних бактерій. Переважно, щоб сполуки були ефективними відносно грамнегативних бактерій, продукуючих бета-лактамазу, у тому числі бактерій з множинною лікарською стійкістю, зокрема, грамнегативних бактерій типу класу В, продукуючих метало-бета-лактамазу, і бактерій, продукуючих бета-лактамазу розширеного спектру (ESBL). Крім того, даний винахід пропонує переважно сполуки цефему, що мають антибактеріальну активність відносно штамів, резистентних до 2-незаміщених сполук цефему.

Способи рішення задачі

Даний винахід пропонує сполуки цефему, які дозволяють вирішити згадані вище задачі, з наступними структурними характеристиками:

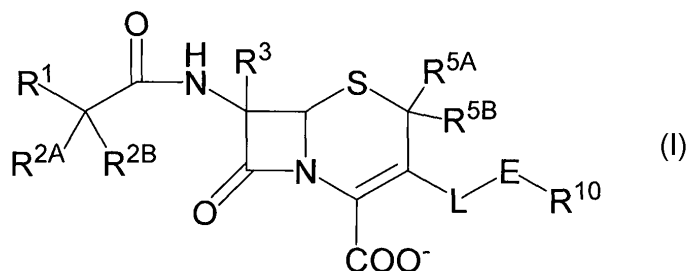
1) заміщаюча група (групи) в положенні 2, переважно, алкільна група.

2) група четвертинного амонію на 3-бічному ланцюзі.

3) катехольна група на кінці або в групі четвертинного амонію 3-бічного ланцюга в якості переважного варіанту здійснення.

Даний винахід пропонує наступні об'єкти:

1. Сполука формули (I):



її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі,

або її фармацевтично прийнятна сіль,

де

R¹ являє собою необов'язково заміщену карбоциклічну групу або необов'язково заміщену гетероциклічну групу;

що стосується R^{2A} і R^{2B}, то

а) R^{2A} являє собою водень, необов'язково заміщений аміно-, -SO₃H, необов'язково заміщений аміносальфоніл, карбоксил, необов'язково заміщений (нижчий алкіл) оксикарбоніл, необов'язково заміщений карбамоїл, гідроксил або заміщений карбонілокси; і R^{2B} є воднем, за умови, що R^{2A} і R^{2B} не є воднем одночасно, або

б) R^{2A} і R^{2B}, узяті разом, утворюють необов'язково заміщений метиліден або необов'язково заміщений гідроксіміно;

R³ являє собою водень, - OCH₃ або -NH-CH(=O);

що стосується R^{5A} і R^{5B}, то

а) R^{5A} і R^{5B} кожен являє собою незалежно водень або нижчий алкіл, і R^{5A} і R^{5B} не є воднем одночасно,

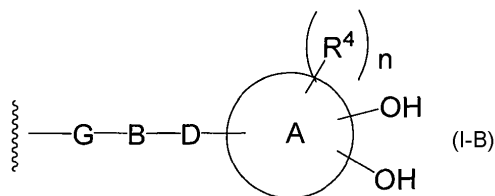
б) R^{5A} і R^{5B} можуть бути узяті разом з сусіднім атомом з утворенням необов'язково заміщеного карбоциклу або необов'язково заміщеної гетероциклічної групи, або

с) R^{5A} і R^{5B} можуть бути узяті разом з утворенням необов'язково заміщеного метилідену;

L являє собою -CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -S-, -CH₂-S-, -CH=CH-S- або -CH=CH-CH₂-S-;

E являє собою необов'язково заміщену двовалентну групу, що має, щонайменше, один іон четвертинного амонію;

R¹⁰ являє собою водень або групу, представлену формулою (I-B):



де

кільце А являє собою бензольне кільце, моноциклічний гетероцикл або конденсований гетероцикл;
 n являє собою ціле число від 0 до 2;

кожен R^4 являє собою незалежно водень, галоген, оксо, -OH, -CN, -NO₂, -O-C(=O)-R⁹, -C(=O)-R⁹, -C(=O)-OH, -C(=O)-OR⁹, -OR⁹, -NR⁹R⁹, -SO₂R⁹, -SR⁹, -NR⁹-C(=O)-R⁹, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил; за умови, що дві гідроксильні групи на кільці А приєднані відповідно до вуглецевих атомів, які розташовані поруч один з одним;

кожен R⁹ являє собою незалежно нижчий алкіл або галоген(нижчий)алкіл;

G являє собою одинарний хімічний зв'язок, необов'язково заміщений нижчий алкілен, необов'язково заміщений алкенілен або необов'язково заміщений алкінілен;

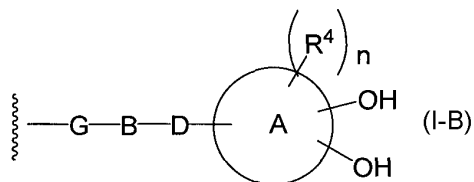
B відсутній, являє собою одинарний хімічний зв'язок або 5- або 6-членну гетероциклічну групу, що містить, щонайменше, 1-3 атоми азоту;

D відсутній, являє собою одинарний хімічний зв'язок, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -C(=O)-O-, -NR⁶-, -NR⁶-C(=O)-, -C(=O)-NR⁶-, -C(=O)-C(=O)-, -NR⁶-C(=O)-NR⁶-, -C(=O)-C(=O)-NR⁶-, -C(=O)-NR⁶-C(=O)-, -NR⁶-C(=O)-C(=O)-, -NR⁶-NR⁶-C(=O)-, -C(=O)-NR⁶-NR⁶-, -N=N-C(=O)-, -C(=O)-N=N-, -C=N-NR⁶-C(=O)-, -C=N-C(=O)-, -N=C-C(=O)-, -C=N-C(=O)-NR⁶-, -NR⁶-C(=O)-C(=N-OR⁶)-, -C(=N-OR⁶)-C(=O)-NR⁶-, -NR⁶-C(=N-OR⁶)-, -C(=N-OR⁶)-NR⁶-, -C(=O)-C(=N-OR⁶)-, -C(=N-OR⁶)-C(=O)-, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-NR⁶-, -NR⁶-S(=O)₂-, -NR⁶-CH₂-, -CH₂-NR⁶- або -S(=O)₂-;

кожен R⁶ являє собою незалежно водень або необов'язково заміщений нижчий алкіл;

за умови, що коли R¹⁰ являє собою водень, E являє собою необов'язково заміщену двовалентну циклічну групу, що має, щонайменше, один іон четвертинного амонію і, щонайменше, дві гідроксильні групи, які приєднані відповідно до вуглецевих атомів, які розташовані поруч один з одним на циклічній групі.

У одному аспекті даного винаходу, формула (I-B) визначена таким чином



де

кільце А визначається як конденсована гетероциклічна кільцева система, що складається, щонайменше, з двох (2) конденсованих разом кілець;

де

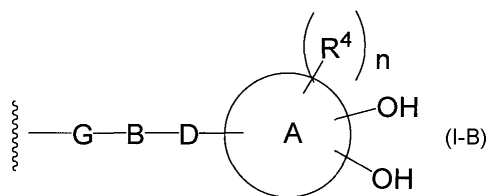
R⁴ необов'язково заміщений на кожному з, щонайменше, двох (2) кілець конденсованої гетероциклічної кільцевої системи, визначуваної як кільце А, так що кожен R⁴ замісник на кожному кільці конденсованої гетероциклічної кільцевої системи незалежно вибирають з однакових або різних замісників;

де

кожен визначуваний вище R⁴, який необов'язково незалежно заміщений на кожному кільці конденсованої гетероциклічної системи, вибирають з водню, галогену, оксо, -OH, -CN, -NO₂, -O-C(=O)-R⁹, -C(=O)-R⁹, -C(=O)-OH, -C(=O)-OR⁹, -OR⁹, -NR⁹R⁹, -SO₂R⁹, -SR⁹, -NR⁹-C(=O)-R⁹, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного арилу або необов'язково заміщеного гетероарилу; за умови, що дві гідроксильні групи на кільці А приєднані відповідно до вуглецевих атомів, які розташовані поруч один з одним; і n являє собою ціле число від 0 до 2.

2. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеним вище пунктом 1, де R^{5A} являє собою водень і R^{5B} являє собою нижчий алкіл.

3. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеним вище пунктом 1 або 2, де R¹⁰ є групою, представленою формулою (I-B):



де кожен символ визначений вище в пункті 1 і далі в тексті даного опису.

4. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеним вище пунктом 1, 2 або 3, де кільце А являє собою бензольне кільце або моноциклічний гетероцикл.

5. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеним вище пунктом 1, 2 або 3, де кільце А являє собою конденсований гетероцикл або необов'язково заміщений конденсований гетероцикл, де кожне кільце конденсованого гетероциклу незалежно заміщене за допомогою однакових або різних замісників.

У одному аспекті, визначене у винаході кільце А являє собою конденсовану гетероциклічну кільцеву систему, що складається, щонайменше, з двох (2) конденсованих разом кілець, необов'язково заміщених за допомогою замісників, вибраних з R^4 ;

де

R^4 необов'язково заміщений на кожному з, щонайменше, двох (2) кілець конденсованої гетероциклічної кільцевої системи, визначуваної як кільце А, так що кожен R^4 замісник на кожному кільці конденсованої гетероциклічної кільцевої системи незалежно вибирають з однакових або різних замісників;

де

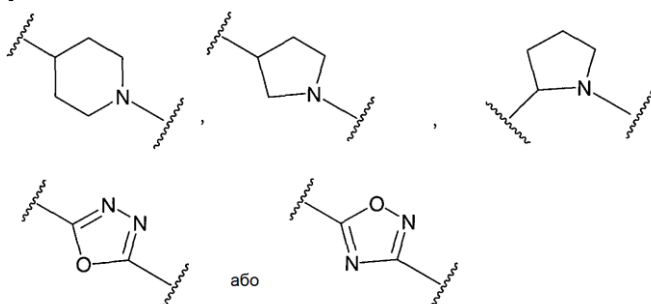
кожен визначений вище R^4 , який необов'язково незалежно заміщений на кожному кільці конденсованої гетероциклічної системи, вибирають з водню, галогену, оксо, -OH, -CN, -NO₂, -O-C(=O)-R⁹, -C(=O)-R⁹, -C(=O)-OH, -C(=O)-OR⁹, -OR⁹, -NR⁹R⁹, -SO₂R⁹, -SR⁹, -NR⁹-C(=O)-R⁹, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного арилу або необов'язково заміщеного гетероарилу; за умови, що дві гідроксильні групи на кільці А приєднані відповідно до вуглецевих атомів, які розташовані поруч один з одним, і n являє собою ціле число від 0 до 2.

6. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеним вище пунктом 1 або 2, де R^{10} являє собою водень;

Е являє собою необов'язково заміщену двовалентну циклічну групу, що має, щонайменше, один іон четвертинного амонію і, щонайменше, дві гідроксильні групи, які приєднані відповідно до вуглецевих атомів, які розташовані поруч один з одним на циклічній групі.

7. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з будь-яким одним з наведених вище пунктів 1-5, де G являє собою одинарний хімічний зв'язок, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(ⁱPr)- або -CH₂-CH(Ph)-, де ⁱPr являє собою ізопропіл, і Ph являє собою феніл.

8. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеними вище пунктами 1, 2, 3, 4, 5 або 7, де В відсутній, являє собою одинарний хімічний зв'язок або групу, представлену формулою:

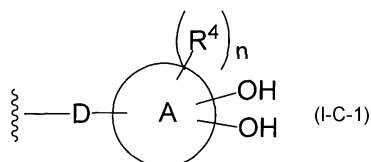


де зв'язок з лівого боку приєднаний до G, а зв'язок з правого боку приєднаний до D.

9. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеними вище пунктами 1, 2, 3, 4, 5, 7 або 8,

де D відсутній, являє собою одинарний хімічний зв'язок, $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NR^6-$, $-O-$, $-C(=O)-C(=O)-$, $-NR^6-C(=O)-NR^6-$, $-C(=O)-C(=O)-NR^6-$, $-C(=O)-NR^6-C(=O)-$, $-NR^6-C(=O)-C(=O)-$, $-NR^6-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^6-$, $-NR^6-NR^6-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^6-NR^6-$, $-N=N-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-$, $-C=N-NR^6-C(=O)-$, $-C=N-C(=O)-$, $-N=C-C(=O)-$, $-C=N-C(=O)-NR^6-$, $-NR^6-C(=O)-C(=N-OR^6)-$, $-C(=N-OR^6)-C(=O)-NR^6-$, $-NR^6-C(=N-OR^6)-$, $-C(=O)-C(=N-OR^6)-$, $-C(=N-OR^6)-C(=O)-$ або $-C(=N-OR^6)-NR^6-$, де R^6 визначений вище в пункті 1.

У одному аспекті, сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеними вище пунктами 1, 2, 3, 5, 7, 8 або 9, де формула (I-C-1):



де

кільце A визначається як конденсована гетероциклічна кільцева система, що складається, щонайменше, з двох (2) конденсованих разом кілець;

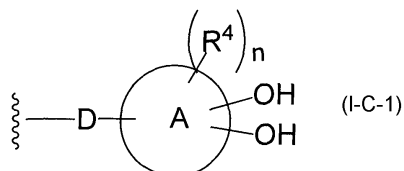
де

R^4 необов'язково заміщений на кожному з, щонайменше, двох (2) кілець конденсованої гетероциклічної кільцевої системи, визначуваної як кільце A, так що кожен R^4 замісник на кожному кільці конденсованої гетероциклічної кільцевої системи незалежно вибирають з однакових або різних замісників;

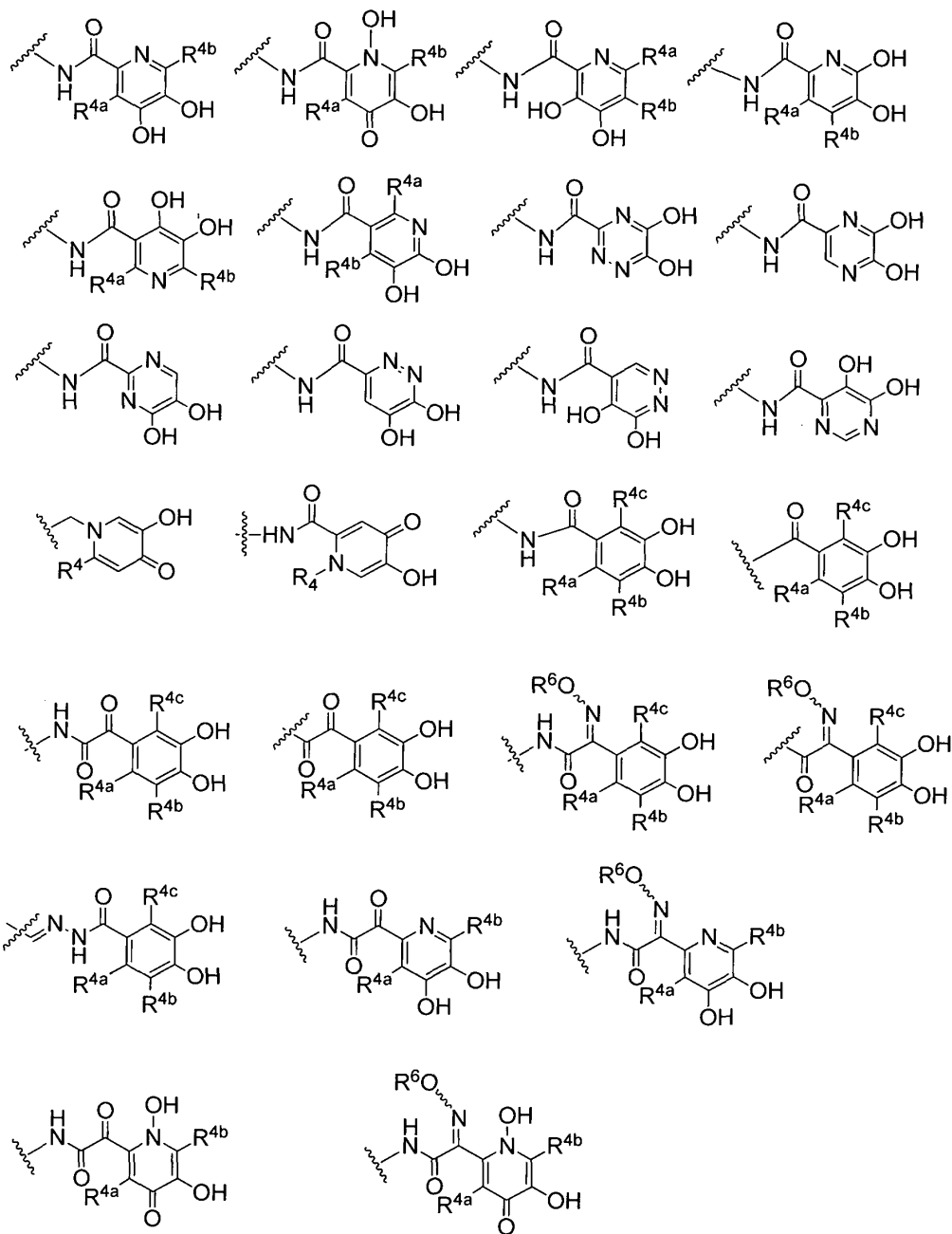
де

кожен визначуваний вище R^4 , який необов'язково незалежно заміщений на кожному кільці конденсованої гетероциклічної системи, вибирають з водню, галогену, оксо, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-O-C(=O)-R^9$, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-OR^9$, $-OR^9$, $-NR^9R^9$, $-SO_2R^9$, $-SR^9$, $-NR^9-C(=O)-R^9$, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного арилу або необов'язково заміщеного гетероарилу; за умови, що дві гідроксильні групи на кільці A приєднані відповідно до вуглецевих атомів, які розташовані поруч один з одним; і n являє собою ціле число від 0 до 2.

10. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеними вище пунктами 1, 2, 3, 4, 7, 8 або 9, де формула (I-C-1):

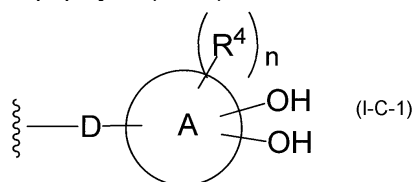


є групою, вибраною з наступних формул:

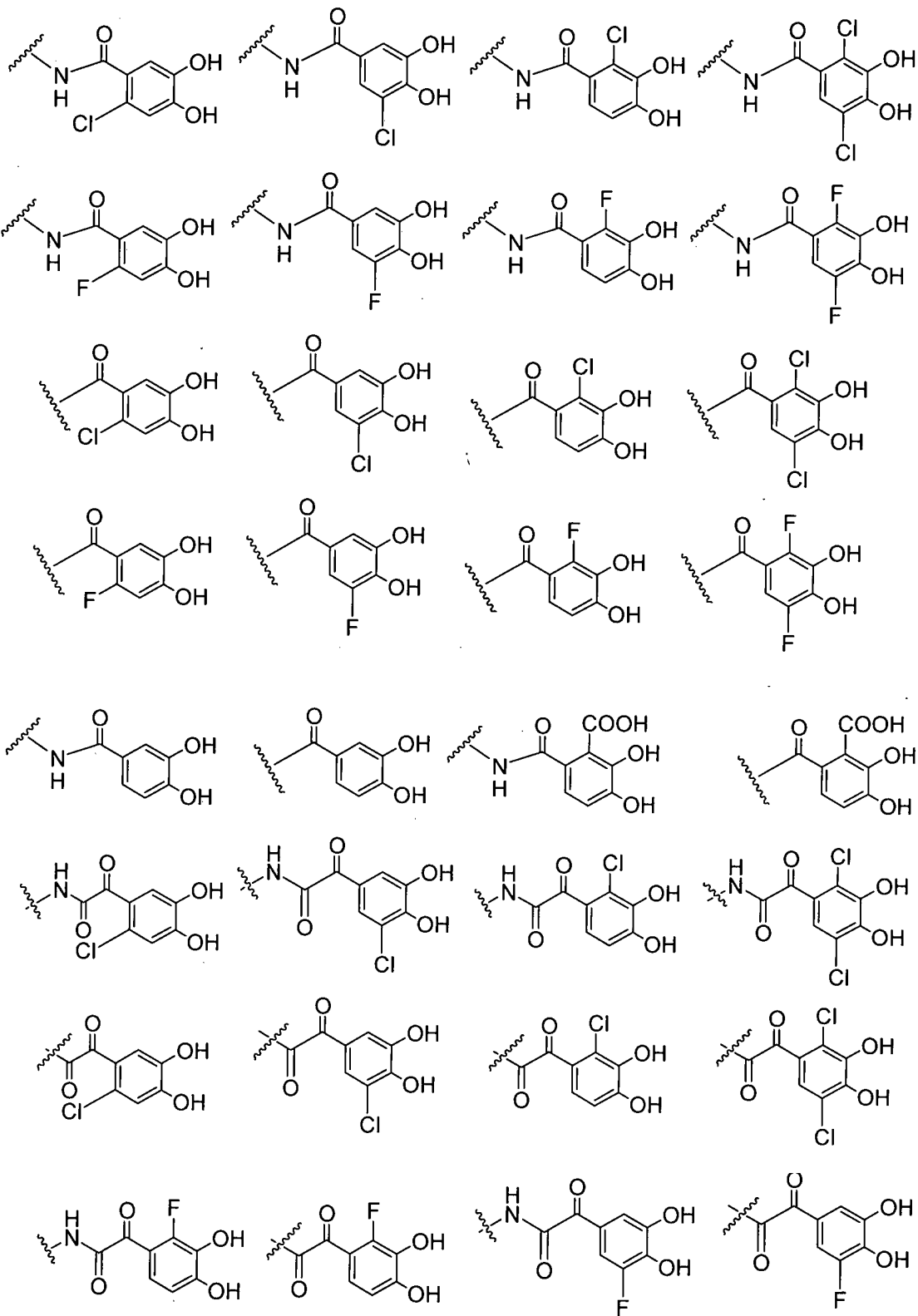


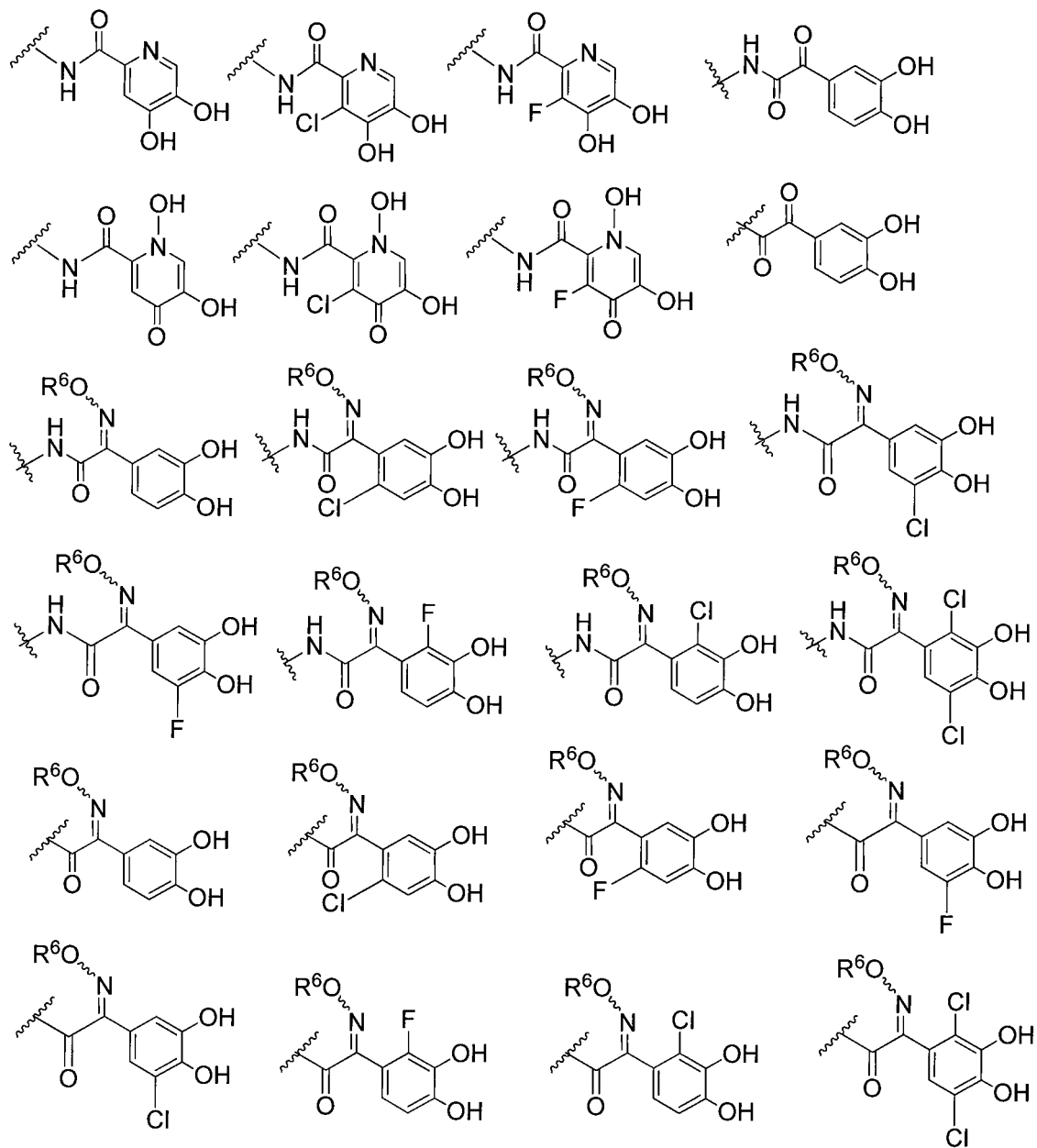
де кожен R^{4A} , R^{4B} і R^{4C} являє собою незалежно водень, галоген, -OH, -CN, -C(=O)- R^9 , -C(=O)-OH, -C(=O)-OR⁹, -OR⁹, необов'язково заміщений нижчий алкіл або необов'язково заміщений циклоалкіл, і R^6 і R^9 визначені в наведеному вище пункті 1, хвиляста лінія означає, що зв'язок розташований в цис- або транс-конфігурації або в суміші конфігурацій.

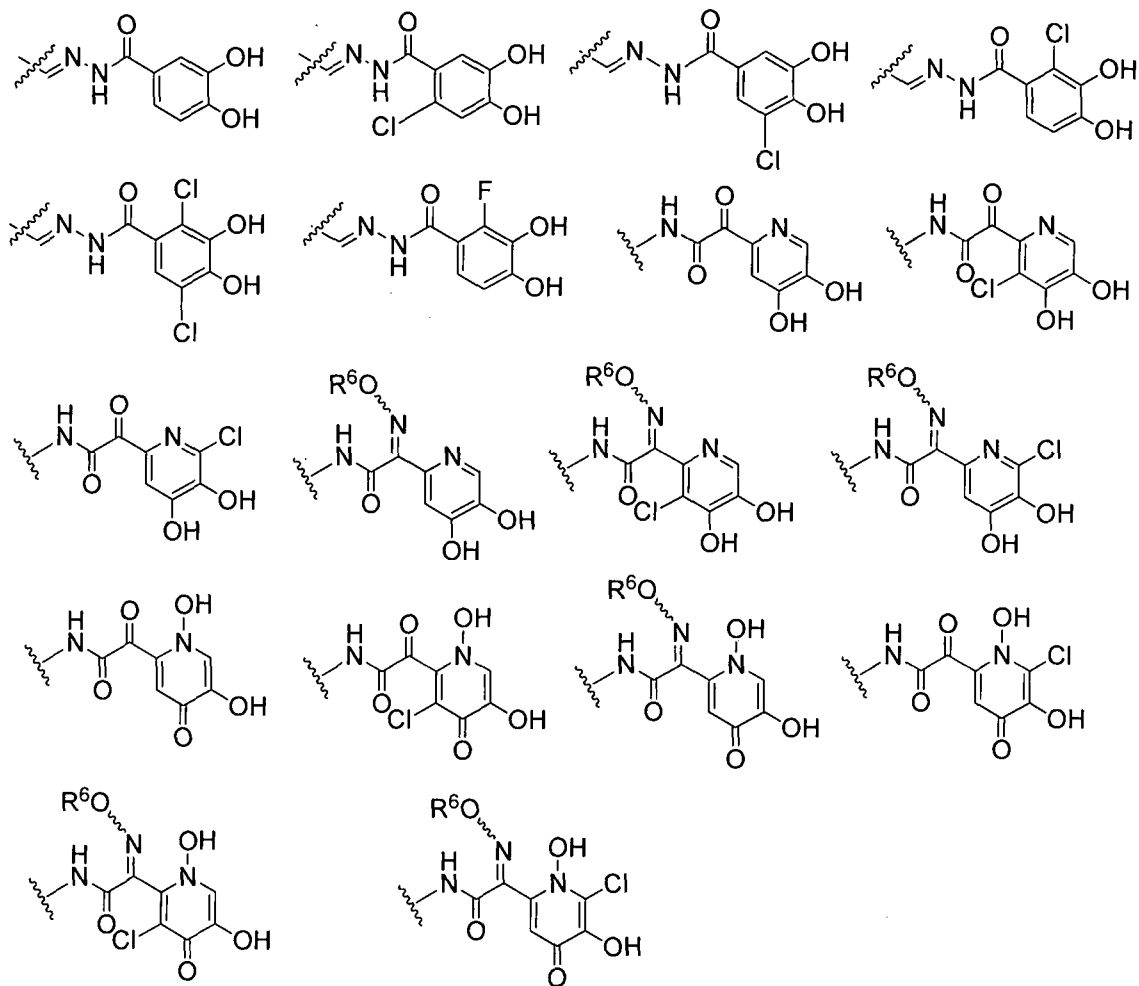
11. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захиснена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеним вище пунктом 10, де формула (I-C-1):



є групою, вибраною з наступних формул:

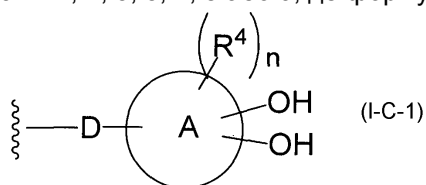




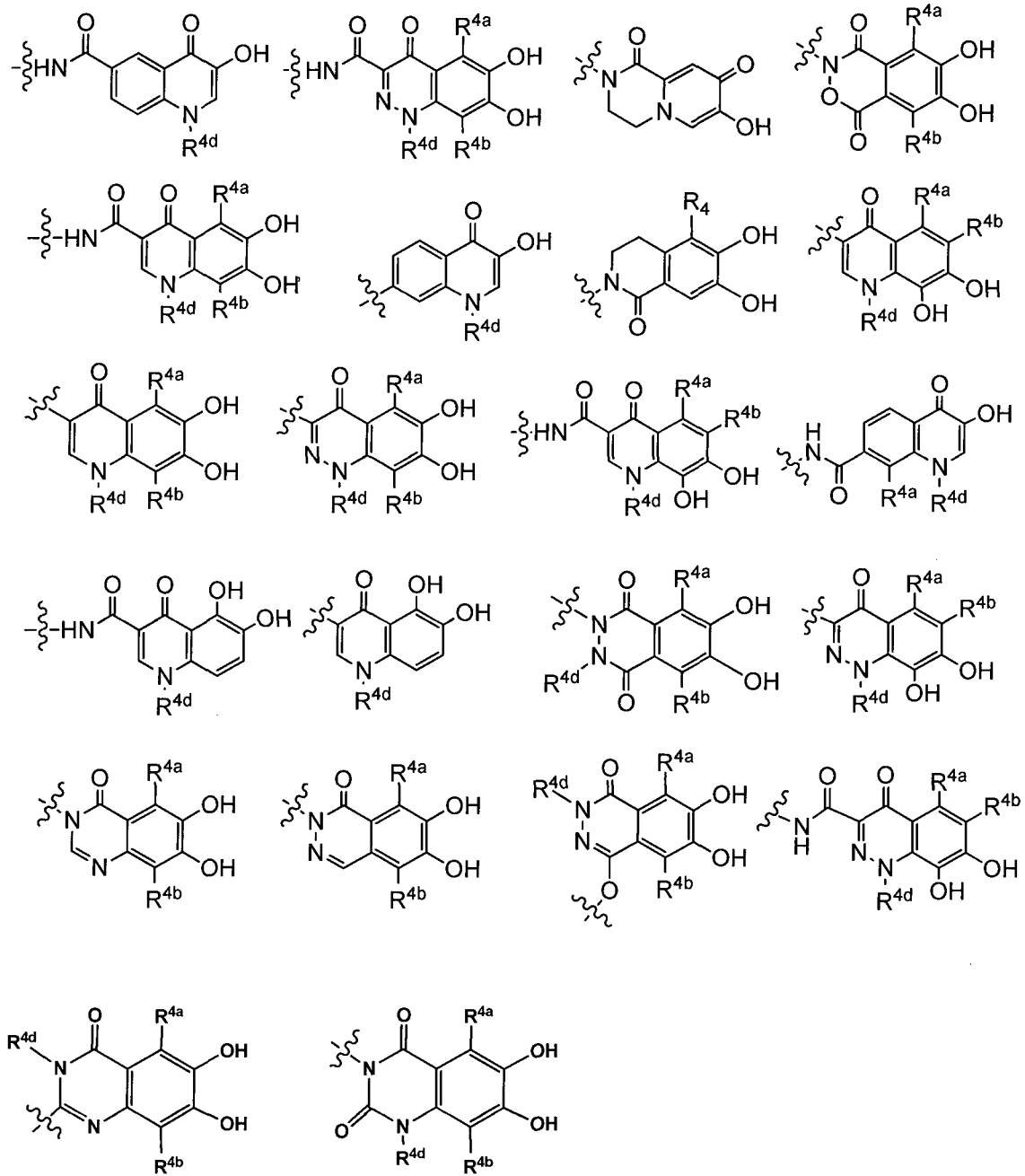


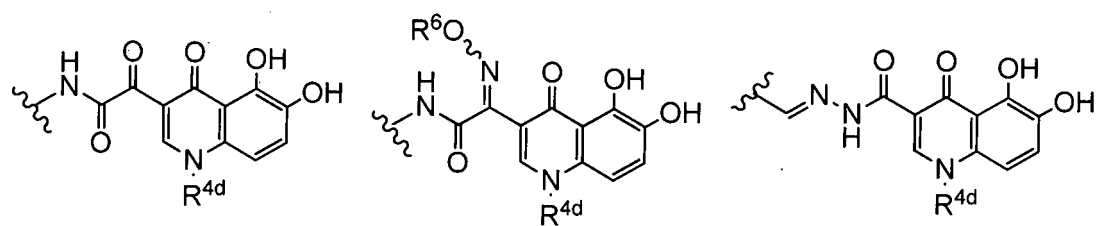
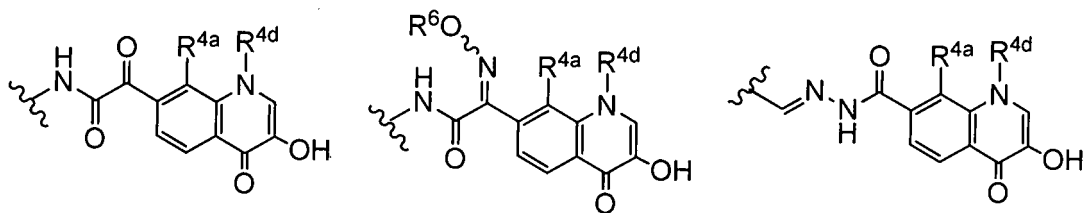
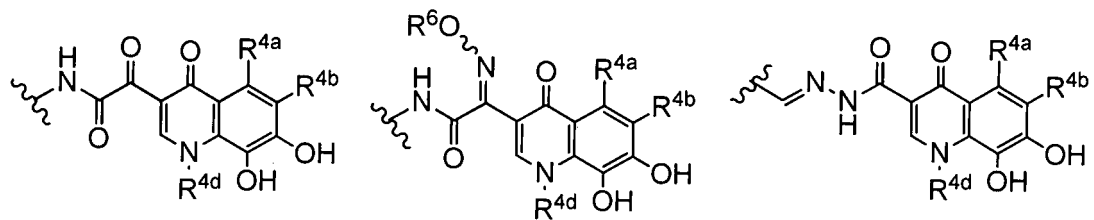
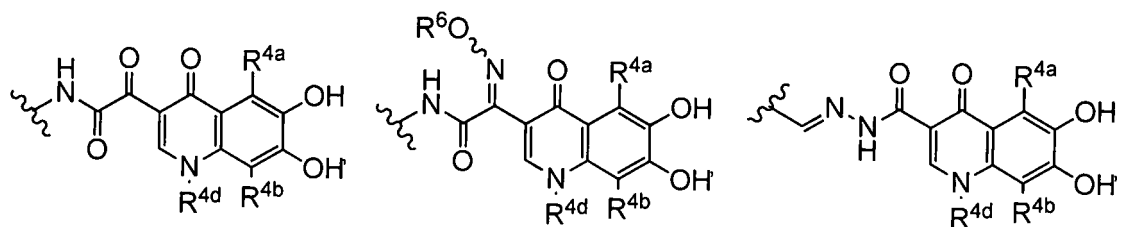
де R^6 являє собою водень, метил, етил, третбутил, карбоксиметил, 2-карбоксипропан-2-іл або 1-карбоксietил, хвиляста лінія означає, що зв'язок розташований в цис- або транс-конфігурації або в суміші конфігурацій.

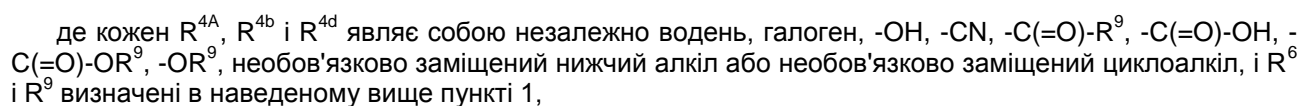
12. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеними вище пунктами 1, 2, 3, 5, 7, 8 або 9, де формула (I-C-1):



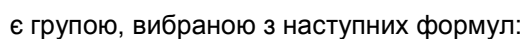
є групою, вибраною з наступних формул:

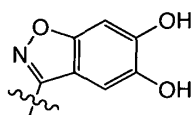
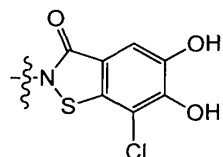
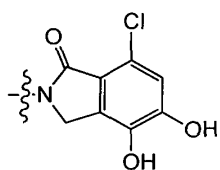
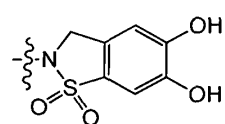
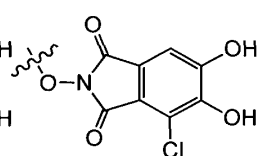
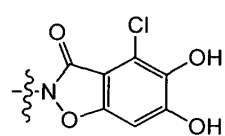
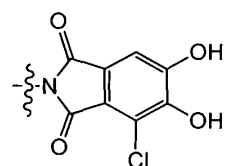
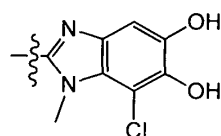


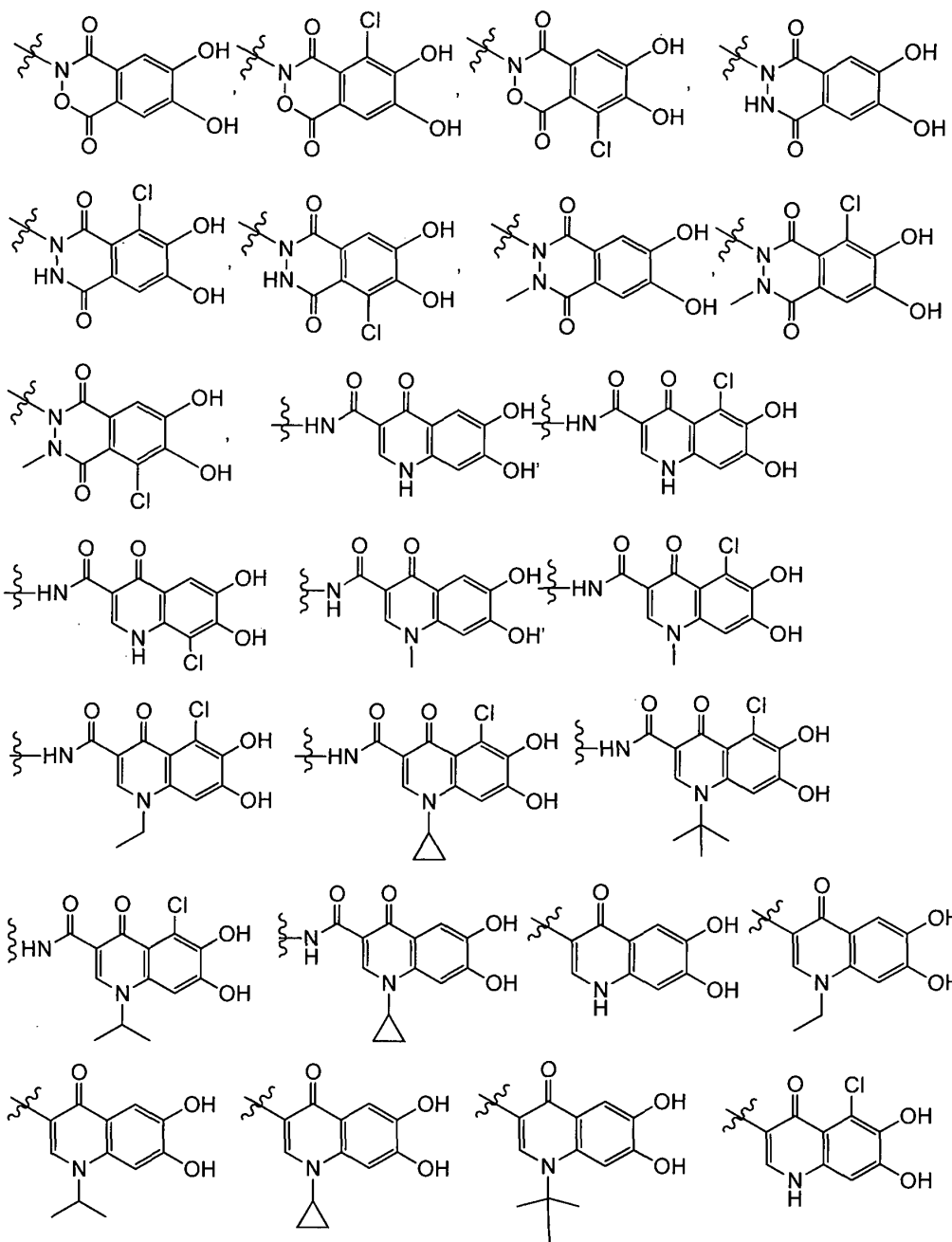


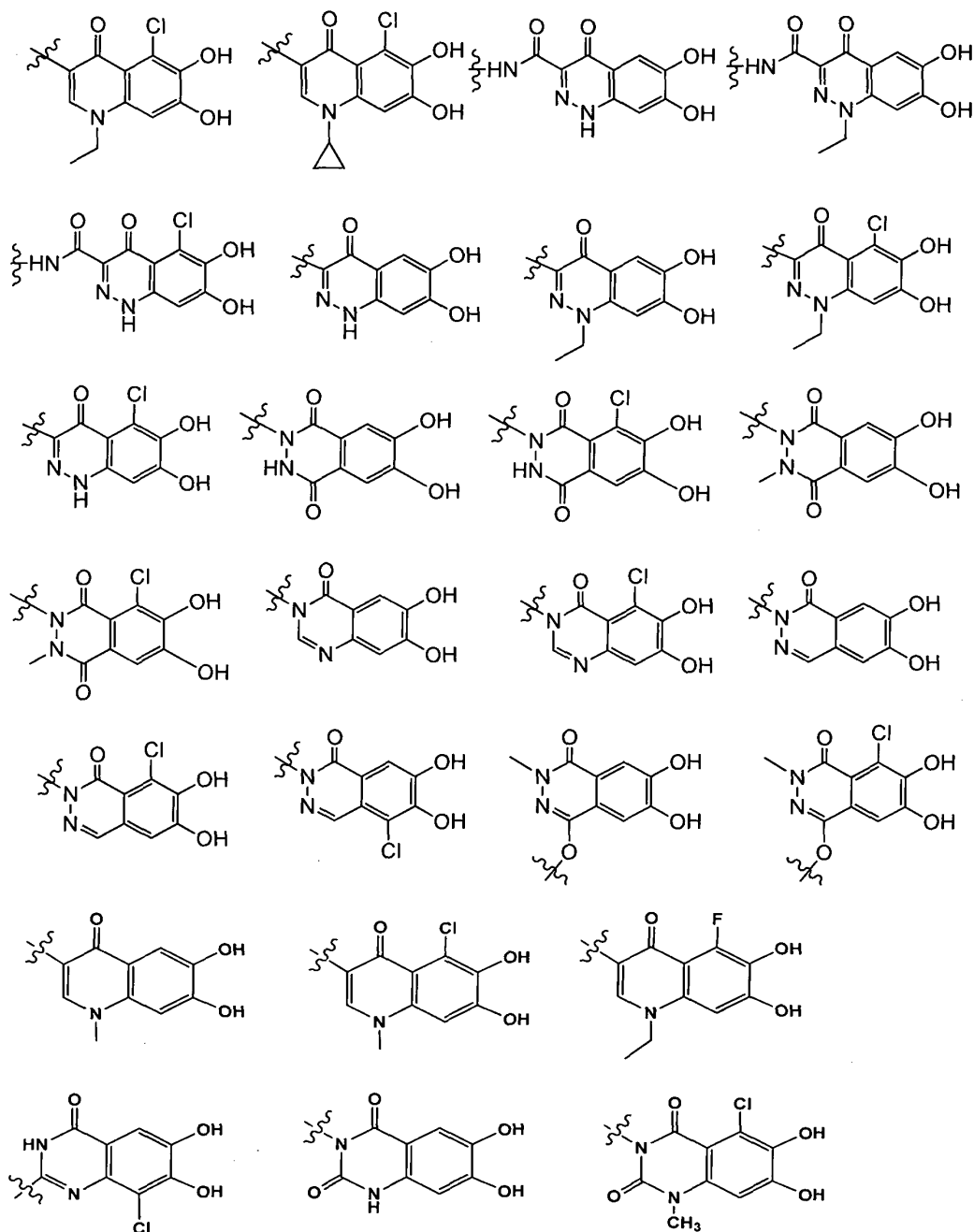


13. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеним вище пунктом 12, де формула (I-C-1):

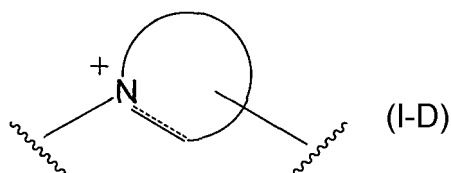








14. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захиснена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з будь-яким одним з наведених вище пунктів 1-13, де Е являє собою необов'язково заміщену, насичену або ненасичену, моноциклічну або конденсовану циклічну групу, що має, щонайменше, один іон четвертинного амонію, представлений формулою (I-D):



де

пунктирна лінія означає хімічний зв'язок в кільці;

зв'язок з катіонним атомом азоту приєднаний до L, а інший зв'язок приєднаний до R¹⁰;

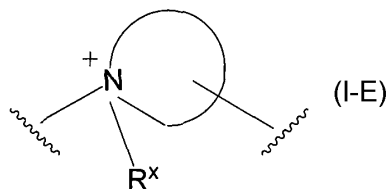
за умови, що

коли катіонний атом азоту приєднаний до R¹⁰, пунктирна лінія відсутня, і

коли катіонний атом азоту не приєднаний до R¹⁰, пунктирна лінія означає одинарний хімічний

зв'язок між катіонним атомом азоту і сусіднім атомом або алкіленову групу між катіонним атомом азоту і кільцевим атомом, який не є вказаним сусіднім атомом.

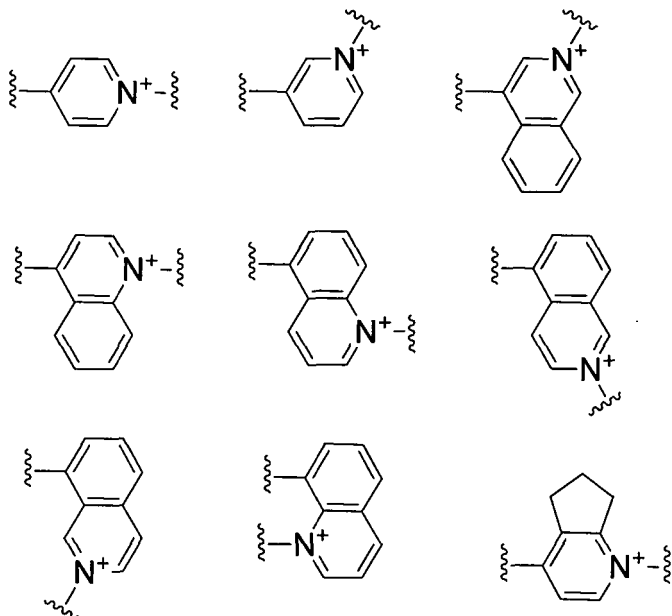
15. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з будь-яким одним з наведених вище пунктів 1-13, де Е являє собою необов'язково заміщену, насичену або ненасичену, моноциклічну або конденсовану циклічну групу, що має, щонайменше, один іон четвертинного амонію, представлений формулою (I-E):



де зв'язок з катіонним атомом азоту приєднаний до L, а інший зв'язок приєднаний до R¹⁰; R^x являє собою необов'язково заміщений нижчий алкіл.

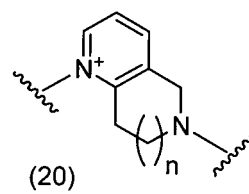
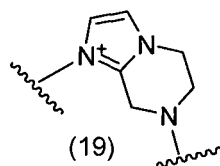
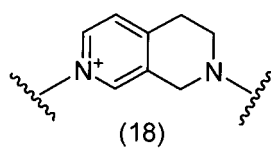
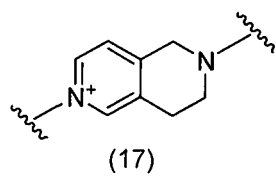
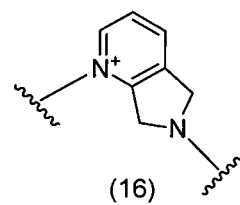
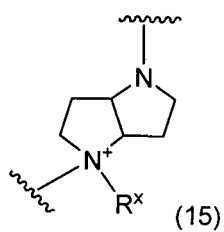
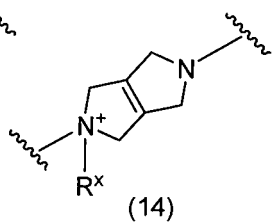
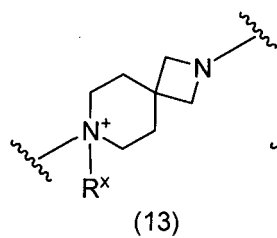
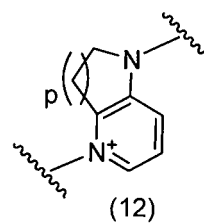
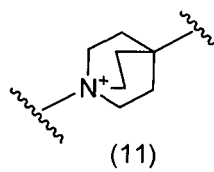
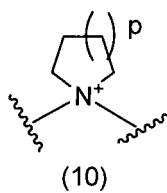
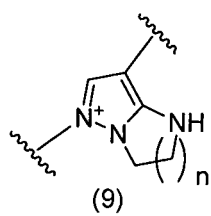
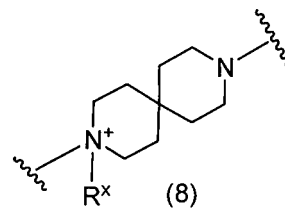
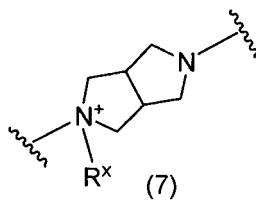
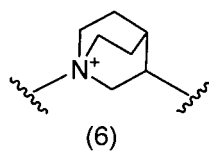
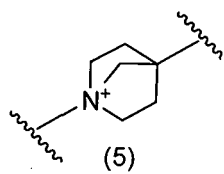
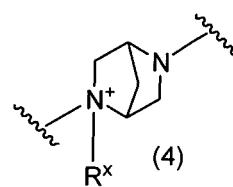
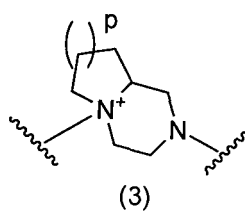
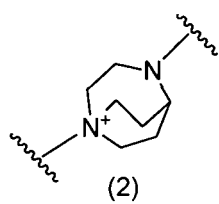
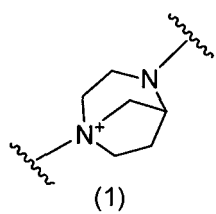
16. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з будь-яким одним з наведених вище пунктів 1-13, де L являє собою -S-, -CH₂-S-, -CH=CH-S- або -CH=CH-CH₂-S-, і Е являє собою необов'язково заміщену піридинієву групу або необов'язково заміщену конденсовану піридинієву групу.

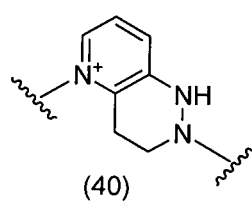
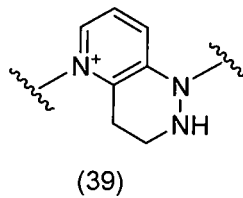
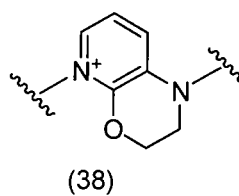
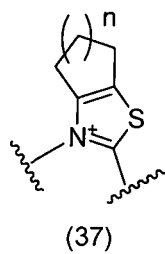
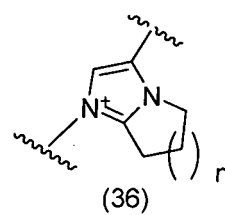
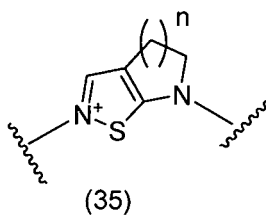
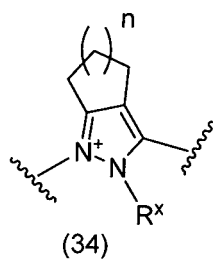
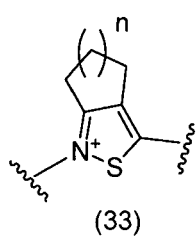
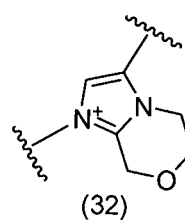
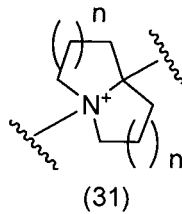
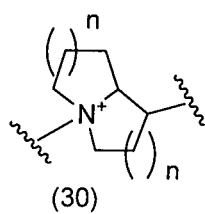
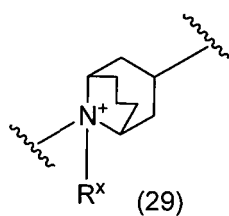
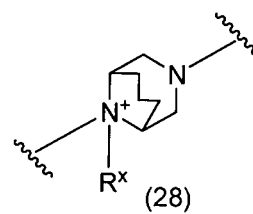
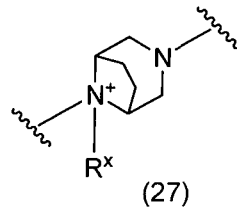
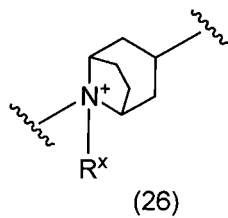
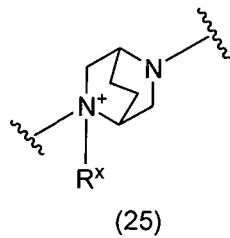
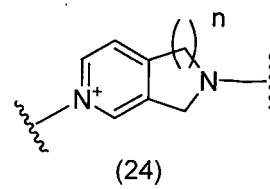
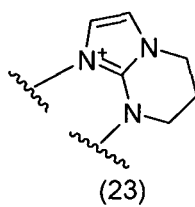
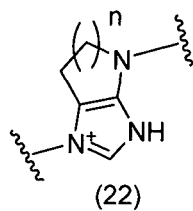
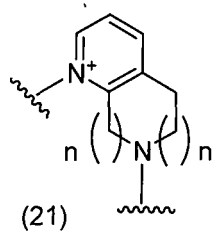
17. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеним вище пунктом 16, де Е являє собою групу, вибрану з наступних формул, яка необов'язково заміщена на кільці;

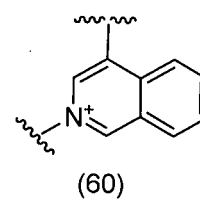
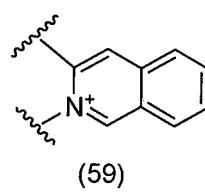
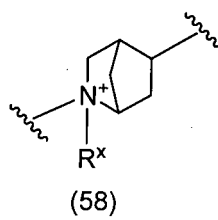
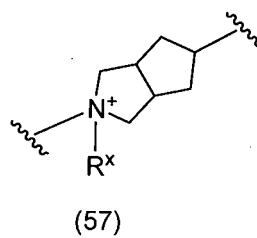
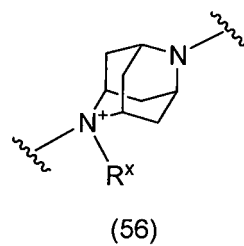
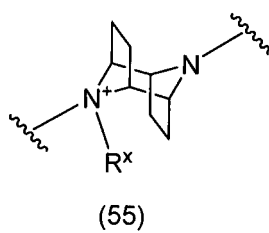
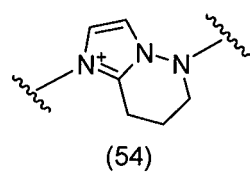
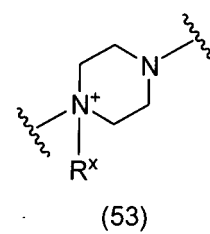
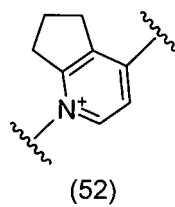
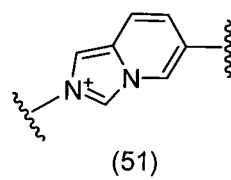
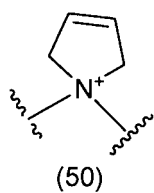
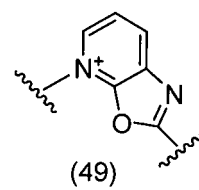
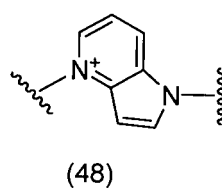
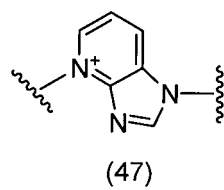
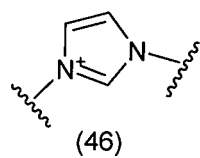
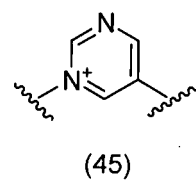
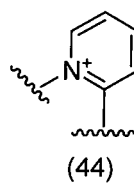
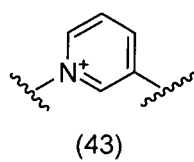
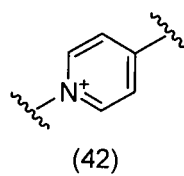
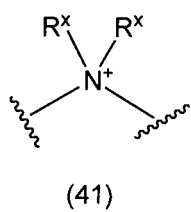


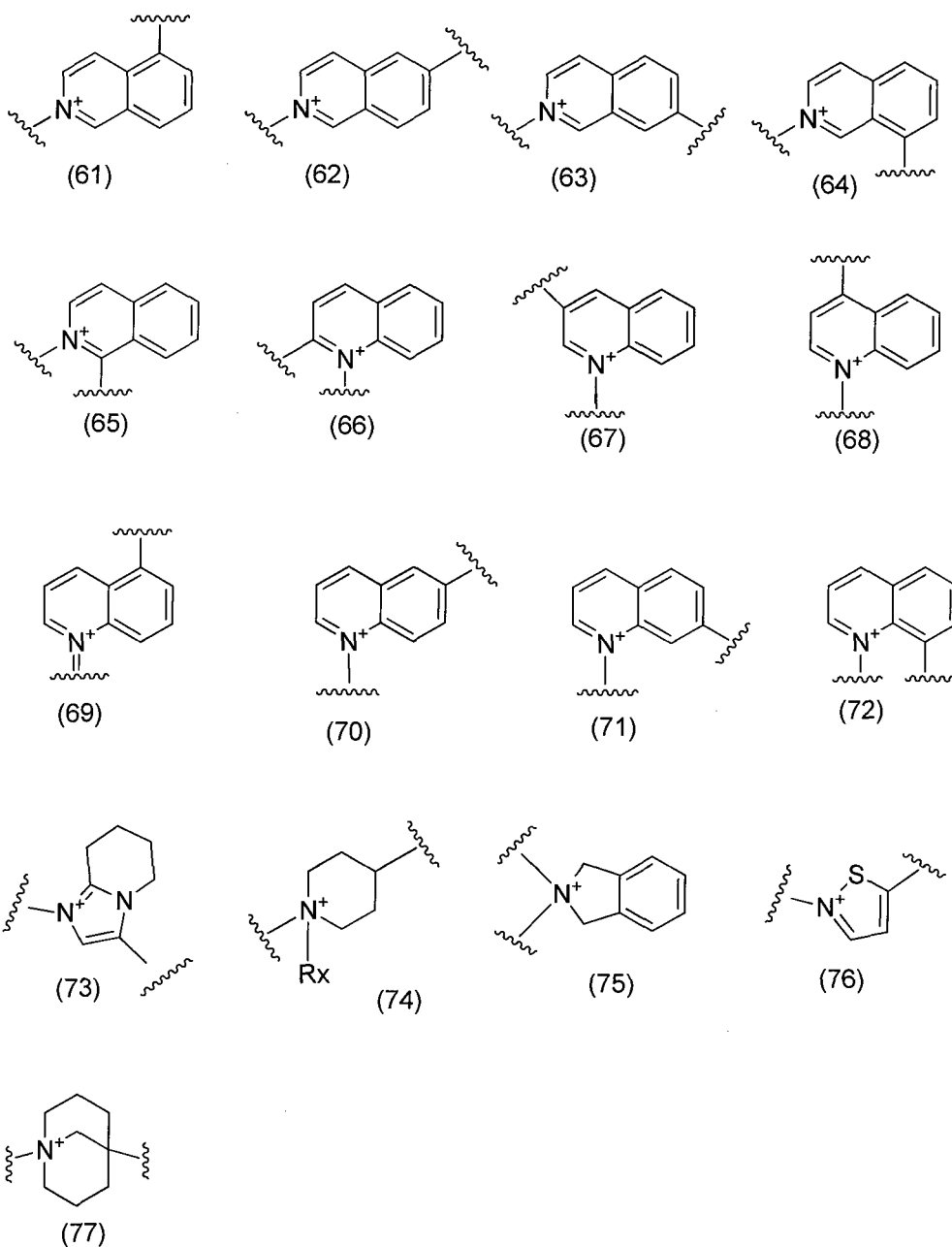
де зв'язок з катіонним атомом азоту приєднаний до R¹⁰, інший зв'язок приєднаний до L.

18. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з будь-яким одним з наведених вище пунктів 1-15, де Е є групою, вибраною з наступних формул, яка необов'язково заміщена на кільці:









де

зв'язок з четвертинним атомом азоту приєднаний до L, а інший зв'язок приєднаний до R¹⁰;

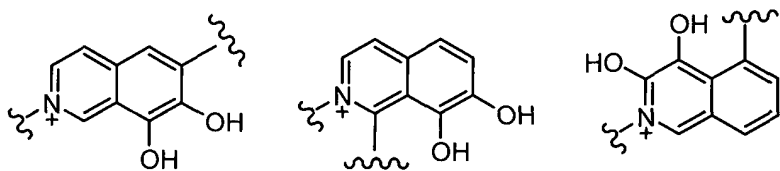
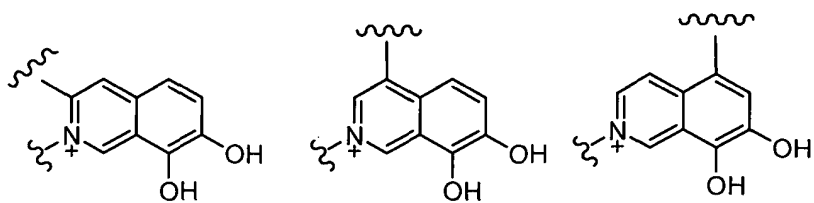
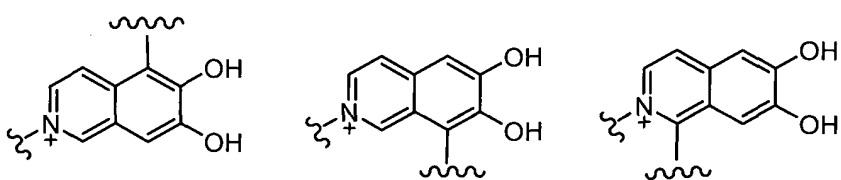
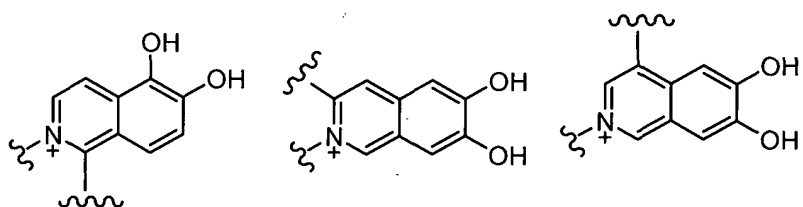
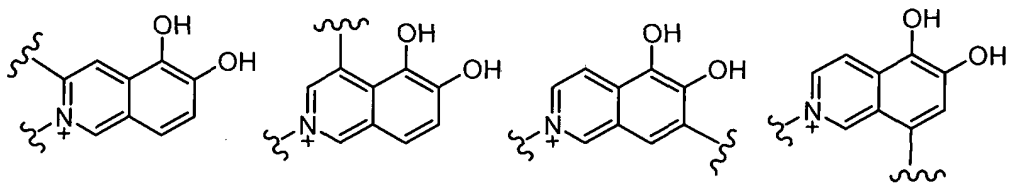
r являє собою ціле число від 1 до 3;

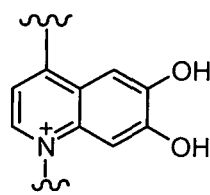
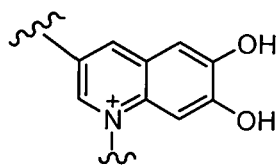
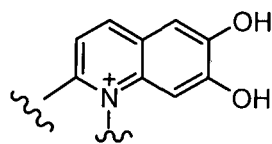
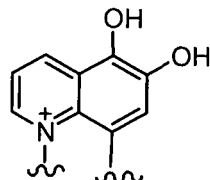
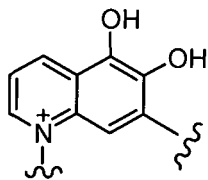
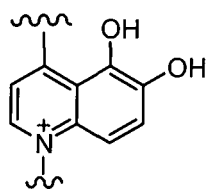
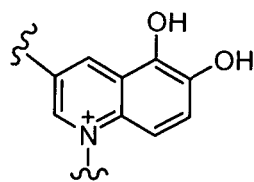
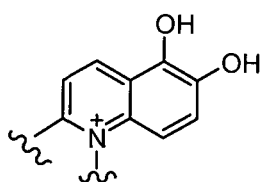
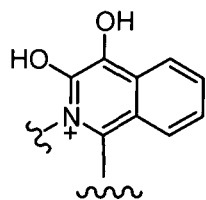
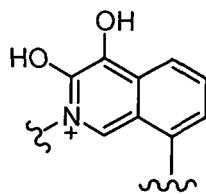
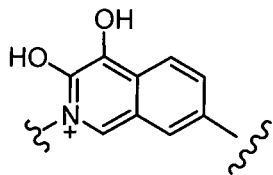
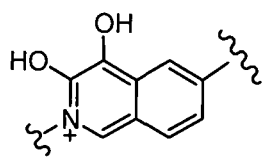
p являє собою ціле число 1 або 2;

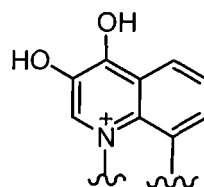
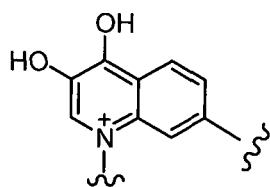
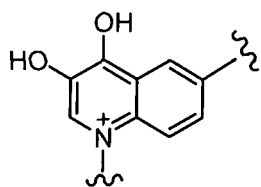
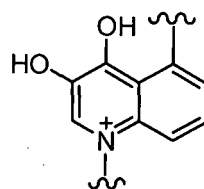
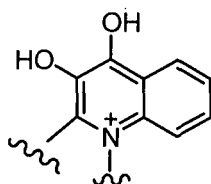
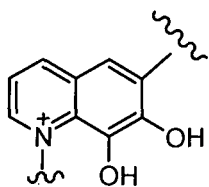
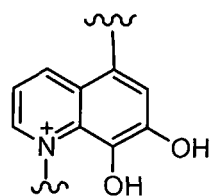
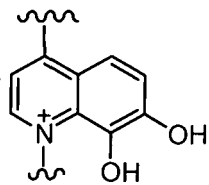
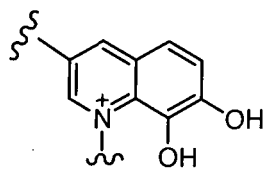
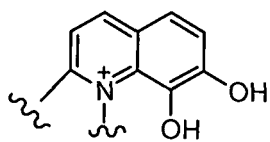
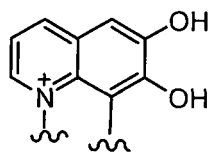
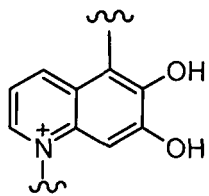
R^x являє собою необов'язково заміщений нижчий алкіл.

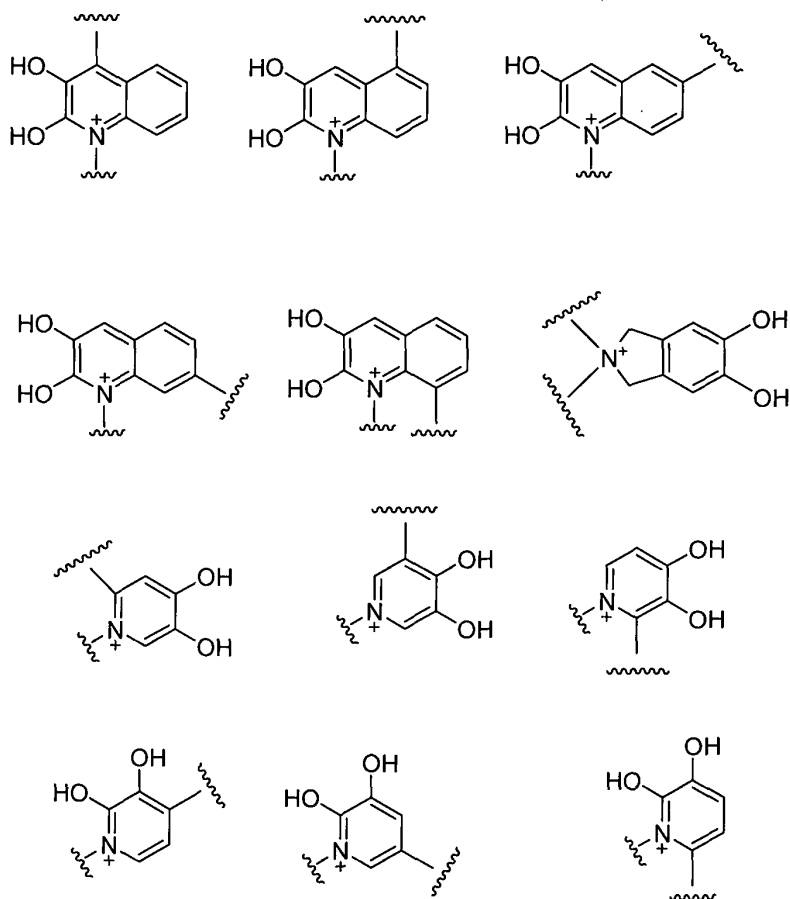
19. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеним вище пунктом 13, де E вибирають з групи, що складається з формул (2), (3), (7), (10), (11), (26), (27), (41), (42), (59), (60) і (77).

20. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з будь-яким одним з наведених вище пунктів 1-15, де E являє собою групу, вибрану з наступних формул, яка необов'язково заміщена на кільці:



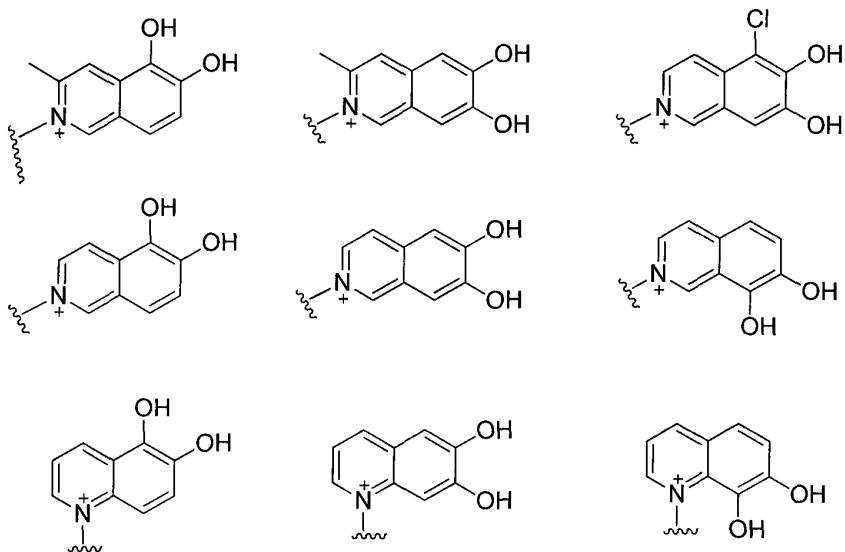






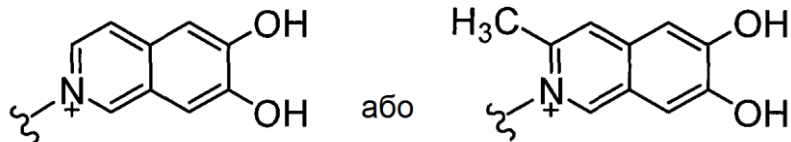
де зв'язок з четвертинним атомом азоту приєднаний до L, а інший зв'язок приєднаний до R¹⁰.

21. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захиснена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеним вище пунктом 20, де E-R¹⁰ являє собою групу, вибрану з наступних формул:



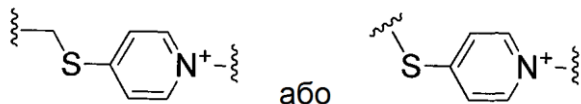
де зв'язок з четвертинним атомом азоту приєднаний до L.

22. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захиснена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеним вище пунктом 21, де E-R¹⁰ представлена формулою:



де зв'язок з четвертинним атомом азоту приєднаний до L.

23. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеним вище пунктом 16, де -L-E- представлена формулою;

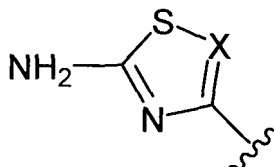


де зв'язок з четвертинним атомом азоту приєднаний до R¹⁰, інший зв'язок приєднаний до цефему в 3 положенні.

24. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з будь-яким одним з наведених вище пунктів 1-23, де R³ являє собою водень або -OCH₃.

25. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з будь-яким одним з наведених вище пунктів 1-24, де R¹ являє собою необов'язково заміщений феніл.

26. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з будь-яким одним з наведених вище пунктів 1-24, де R¹ представлений формулою:



де X являє собою N, C(-H) або C(-Cl).

27. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеним вище пунктом 26, де X являє собою N.

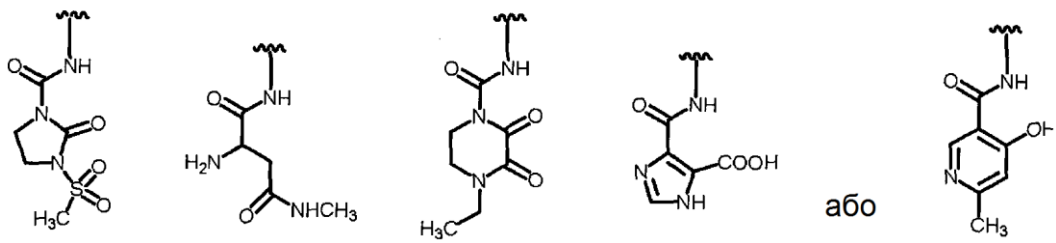
28. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеним вище пунктом 26, де X являє собою C(-H) або C(-Cl).

29. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з будь-яким одним з наведених вище пунктів 1-28, де R^{2A} являє собою водень, необов'язково заміщений аміно, -SO₃H, необов'язково заміщений аміносультоніл, карбоксил, необов'язково заміщений карбамоїл, гідроксил або заміщений карбонілокси, і R^{2B} являє собою водень.

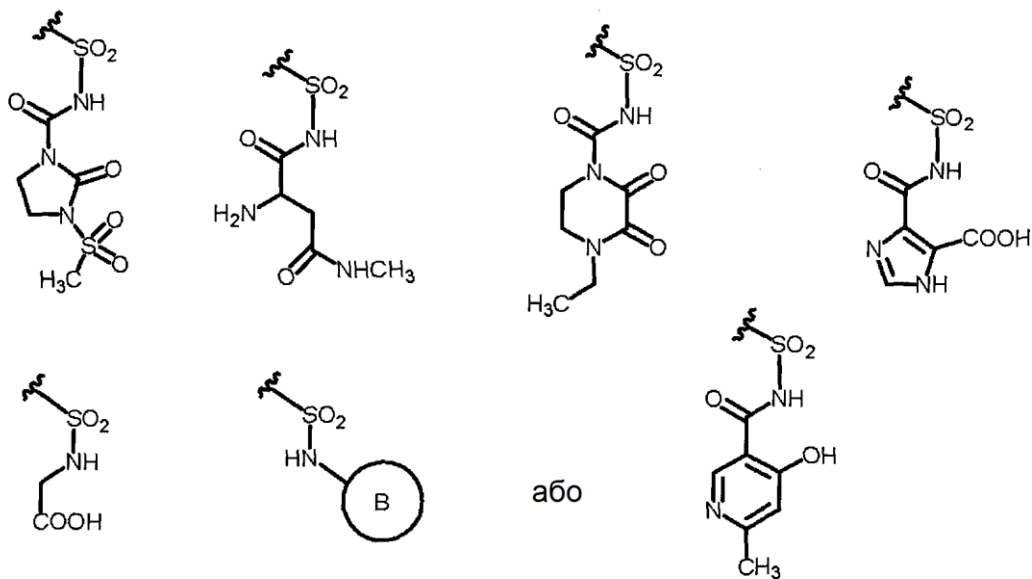
30. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з будь-яким одним з наведених вище пунктів 1-29,

де R^{2A} являє собою:

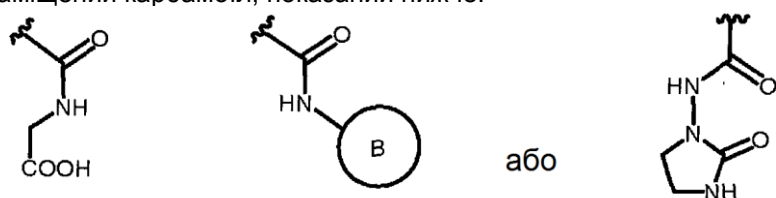
заміщений аміно, показаний нижче:



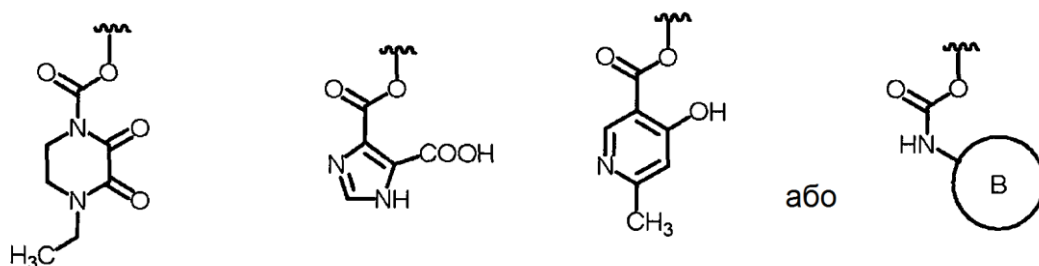
заміщений аміносультоніл, показаний нижче:



де кільце В представляє необов'язково заміщену гетероциклічну групу;
заміщений карбамойл, показаний нижче:



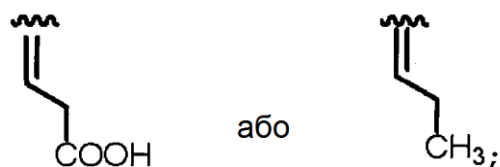
де кільце В представляє необов'язково заміщену гетероциклічну групу; чи
заміщений карбонілокси, показаний нижче



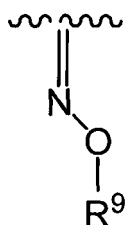
де кільце В представляє необов'язково заміщену гетероциклічну групу.

31. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно- захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з будь-яким одним з наведених вище пунктів 1-29,

де R^{2A} і R^{2B} , узяті разом, утворюють:
заміщений метиліден, показаний нижче:

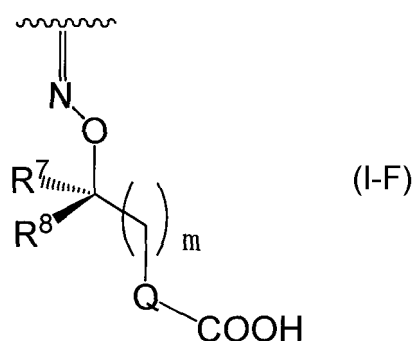


заміщений гідроксііміно, показаний нижче:



де R^9 є необов'язково заміщеним нижчим алкілом.

32. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з будь-яким одним з наведених вище пунктів 1-29, де R^{2A} і R^{2B} , узяті разом, утворюють заміщений гідроксіміно, показаний нижче:

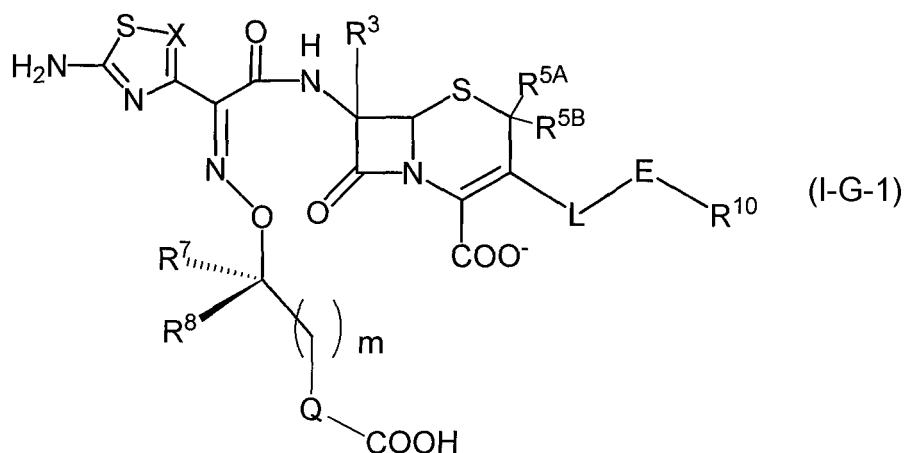


де R^7 і R^8 кожен являє собою незалежно водень, галоген, гідроксил, карбоксил, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщену карбоциклічну групу або необов'язково заміщену гетероциклічну групу, або

R^7 і R^8 можуть бути узяті разом з сусіднім атомом з утворенням необов'язково заміщеної карбоциклічної групи або необов'язково заміщеної гетероциклічної групи;

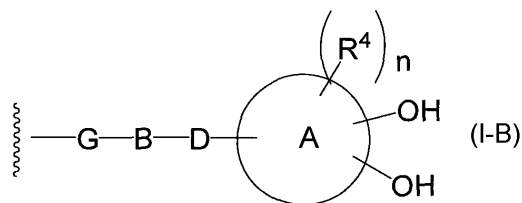
Q являє собою одинарний хімічний зв'язок, необов'язково заміщену карбоциклічну групу або необов'язково заміщену гетероциклічну групу; і m являє собою ціле число від 0 до 3.

33. Сполука формули (I-G-1):



її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з будь-яким одним з наведених вище пунктів 1-24, де кожен символ визначений вище.

34. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеним вище пунктом 33, де R^{5A} являє собою водень, і R^{5B} являє собою нижчий алкіл; R^{10} є групою, представленою формулою (I-B);



кожен символ визначений вище.

35. Сполука, її ефір по карбоксильній групі, її аміно-захищена сполука, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятна сіль, згідно з наведеним вище пунктом 34,

де

X являє собою C(-H), C(-Cl) або N;

кожен R^7 і R^8 являє собою незалежно водень або нижчий алкіл;

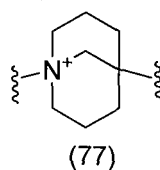
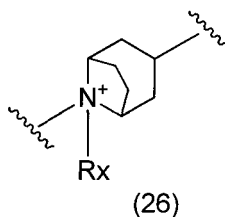
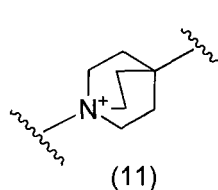
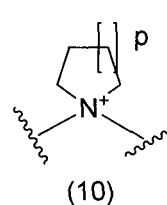
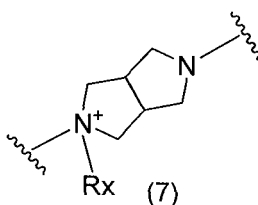
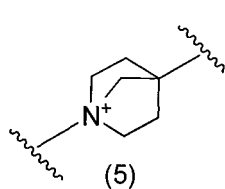
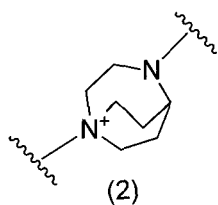
R^3 являє собою водень;

m являє собою 0 або 1;

Q являє собою одинарний хімічний зв'язок;

L являє собою $-\text{CH}_2-$;

E являє собою групу, вибрану з наступних формул;



де Rx являє собою нижчий алкіл, p являє собою ціле число від 1 до 3;

G являє собою одинарний хімічний зв'язок або нижчий алкілен;

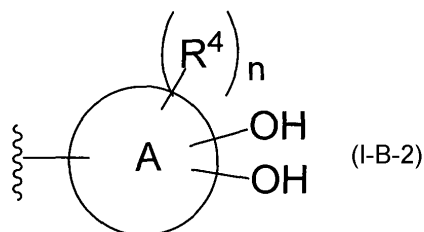
V являє собою одинарний хімічний зв'язок;

D являє собою одинарний хімічний зв'язок, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{NR}^6-\text{C}(=\text{O})-$ или $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{6a})$;

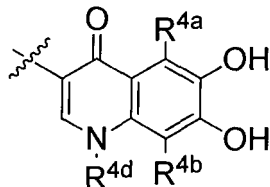
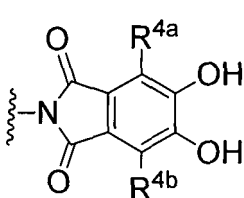
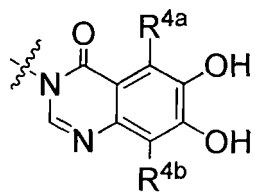
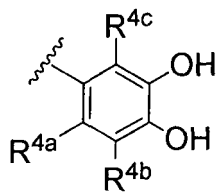
R^6 являє собою водень або нижчий алкіл;

R^{6a} являє собою водень, метил, карбоксиметил або 2-карбоксипропан-2-іл;

формула (I-B-2);



являє собою групу, вибрану з наступних формул;



де кожен R^{4a} , R^{4b} і R^{4c} являє собою незалежно водень, галоген або нижчий алкіл; R^{4d} являє собою водень, нижчий алкіл або нижчий циклоалкіл.

36. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку, її ефір по карбоксильній групі, її аміно- захищену сполуку, коли аміногрупа присутня на кільці в 7-бічному ланцюзі, або її фармацевтично прийнятну сіль, згідно з будь-яким одним з наведених вище пунктів 1-35.

37. Фармацевтична композиція згідно з наведеним вище пунктом 36, яка володіє антибактеріальною активністю.

Ефекти винаходу

Сполуки даного винаходу застосовують в якості фармацевтичного препарату, що має, щонайменше, одну з наступних характерних властивостей:

1) сполуки проявляють широкий спектр антибактеріальної активності відносно ряду бактерій, у тому числі грамнегативних бактерій і/або грампозитивних бактерій;

2) сполуки проявляють високу антибактеріальну активність відносно грамнегативних бактерій, продукуючих бета-лактамазу;

3) сполуки проявляють високу антибактеріальну активність відносно бактерій з множинною лікарською резистентністю, зокрема, грамнегативних бактерій типу класу B, продукуючих метало-бета-лактамазу;

4) сполуки проявляють високу антибактеріальну активність відносно бактерій, продукуючих бета-лактамазу розширеного спектру (ESBL);

5) сполуки не характеризуються перехресною резистентністю з відомими лікарськими засобами на основі цефему і/або на основі карбапенему; і

6) сполуки не мають побічних ефектів, таких як токсичність і гарячковий стан, після введення в організм;

7) сполуки стабільні при зберіганні і/або добре розчинні у воді;

8) сполуки даного винаходу проявляють відмінні кінетичні характеристики в організмі, такі як висока концентрація в крові, висока біодоступність, тривала дія і/або висока швидкість розповсюдження в тканині; і

9) сполуки даного винаходу також можуть проявляти або мати антибактеріальну активність відносно організмів, що представляють біологічну загрозу, які можуть включати, але цим не обмежуючи, такі організми, як *Yersinia pestis* (збудник бубонної чуми), *Bacillus anthracis* (збудник сибірської виразки), *Francisella tularensis* (збудник туляремії), *Burkholderia mallei* і *Burkholderia pseudomallei* (поліморфні грамнегативні нерухомі бактерії роду *Burkholderia*, що є збудниками сапу), *Brucella suis* (збудник бруцельозу свиней), *Brucella melitensis* (збудник бруцельозу дрібної рогатої худоби) або *Brucella abortus* (збудник бруцельозу великої рогатої худоби).

[Переважні варіанти здійснення винаходу]

Слід мати на увазі, що в описі даного винаходу форма однини може також мати на увазі і множину, якщо конкретно не вказано інакше. Крім того, слід мати на увазі, що використовувані у винаході терміни мають свої звичайні вживані в техніці значення, якщо конкретно не вказано інакше. Тому, якщо у винаході не дається інше визначення, то усі використовувані у винаході технічні і наукові терміни мають значення, які є загальноприйнятими для фахівців в галузі, до якої належить даний винахід. Кожне конкретне визначення термінів, використовуваних у винаході, наводиться нижче. Кожен термін, використовуваний у винаході, означає, сам по собі або в комбінації з іншим словом, наступне.

"Галоген" включає фтор, хлор, бром і йод. Переважно, щоб галоген являв собою фтор, хлор або бром, і більш переважно, хлор.

"Нижчий алкіл" включає лінійний або розгалужений алкіл, що має 1-8 вуглеців, переважно, 1-6

вуглеців, і більш переважно, 1-4 вуглеців, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, вторбутил, третбутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, гексил, ізогексил, н-гептил, ізогептил, н-октил і інші подібні алкіли.

"Нижчий алкілен" включає лінійний алкілен, що має 1-8 вуглеців, переважно, 1-6 вуглеців, більш переважно, 1-4 вуглеців, і найбільш переважно, один або два вуглеці, наприклад, метилен, етилен, н-пропілен, н-бутилен, н-пентил, н-гексил і інші подібні алкілени.

"Нижчий алкенілен" включає лінійний алкенілен, що має 2-8 вуглеців, переважно, 2-6 вуглеців, більш переважно, 2-4 вуглеців, і, щонайменше, один подвійний зв'язок у будь-якому положенні, і включає, наприклад, вінілен, алілен, пропенілен, бутенілен, пренілен, бутадієнілен, пентенілен, пентадієнілен, гексенілен, гексадієнілен і інші подібні алкенілени.

"Нижчий алкінілен" включає лінійний алкінілен, що має 2-8 вуглеців, переважно, 2-6 вуглеців, більш переважно, 2-4 вуглеців, і, щонайменше, один потрійний зв'язок у будь-якому положенні, наприклад, етинілен, пропінілен, бутинілен, пентил, гексинілен і інші подібні алкінілени.

"Галоген(нижчий)алкіл" відноситься до групи, в якій, щонайменше, одне положення вказаного "нижчого алкілу" заміщене на згаданий вище "галоген", і включає, наприклад, монофторметил, дифторметил, трифторметил, монохлорметил, дихлорметил, трихлорметил, монобромметил, монофторетил, монохлоретил, хлордифторметил і інші подібні галогеналкіли. Переважними є трифторметил або трихлорметил.

"Аралкіл" включає згаданий вище нижчий алкіл, заміщений з допомогою від однієї до трьох груп, вибраних із згаданого нижче "арилу", де, переважно, щоб число вуглецевих атомів в алкілі складало від 1 до 4, більш переважно, 1 або 2, наприклад, бензил, фенетил, фенілпропіл, тритил і інші подібні аралкіли.

"Гетероаралкіл" включає згаданий вище нижчий алкіл, заміщений з допомогою від однієї до трьох груп, вибраних із згаданого нижче "гетероарилу", де, переважно, щоб число вуглеців в алкілі складало 1-4, більш переважно, 1 або 2, наприклад, фурилметил, тієнілметил, піролілметил, піридилметил, тієнілетил, фурилетил, імідазорилметил, бензотієнілметил, тіазолілметил і інші подібні гетероаралкіли.

"Ацил" включає форміл, необов'язково заміщений нижчий алкілкарбоніл (наприклад, ацетил, пропіоніл, бутиліл, ізобутиліл, валеріл, ізовалеріл, півалоїл, гексаноїл, октаноїл, метоксіетилкарбоніл, 2,2,2-трифторетилкарбоніл), необов'язково заміщений алкенілоксикарбоніл (наприклад, алілоксикарбоніл, цинамілоксикарбоніл), алкоксикарбонілацетил (наприклад, етоксикарбонілметилкарбоніл), (нижчий) алкокси(нижчий) алкіл-карбоніл (наприклад, метоксіетилкарбоніл), (нижчий) алкіл-карбамоїл(нижчий) алкілкарбоніл (наприклад, метилкарбамоїлетил-карбоніл), необов'язково заміщений арилкарбоніл (наприклад, бензоїл, толуоліл), необов'язково заміщений циклоалкілокси-карбоніл (наприклад, циклогексилоксикарбоніл), необов'язково заміщений аралкілоксикарбоніл (наприклад, бензилоксикарбоніл, п-нітробензилоксикарбоніл), необов'язково заміщений гетеро-аралкілкарбоніл (наприклад, тієнілметилкарбоніл) і інші подібні ацили.

Замісники "необов'язково заміщеного аміно" або "необов'язково заміщеного карбамоїлу" включають необов'язково заміщений нижчий алкіл (наприклад, метил, етил, ізопропіл, бензил, карбамоїлалкіл (наприклад, карбамоїлметил), моно- або ди-(нижчий) алкілкарбамоїл (нижчий) алкіл (наприклад, диметил-карбамоїлетил), гідроксі(нижчий)алкіл, гетероцикліл(нижчий)-алкіл (наприклад, морфоліноетил, тетрагідропіранілетил), алкоксикарбоніл(нижчий)алкіл (наприклад, етоксикарбонілметил, етоксикарбонілетил), моно- або ди-(нижчий)алкіламіно(нижчий) алкіл (наприклад, диметиламіноетил); (нижчий)алкокси(нижчий)-алкіл (наприклад, метоксіетил, етоксиметил, етоксіетил, ізопропоксиетил, і інші подібні замісники); ацил (наприклад, форміл, необов'язково заміщений (нижчий) алкілкарбоніл (наприклад, ацетил, пропіоніл, бутиліл, ізобутиліл, валеріл, ізовалеріл, півалоїл, гексаноїл, октаноїл, метоксіетилкарбоніл, 2,2,2-трифторетилкарбоніл, алкоксикарбонілацетил (наприклад, етоксикарбонілметилкарбоніл), (нижчий)алкокси(нижчий)алкіл-карбоніл (наприклад, метоксіетилкарбоніл), (нижчий)алкіл-карбамоїл(нижчий) алкілкарбоніл (наприклад, метилкарбамоїлетил-карбоніл), необов'язково заміщений арилкарбоніл (наприклад, бензоїл, толуоліл); необов'язково заміщений аралкіл (наприклад, бензил, 4-фторбензил); гідроксі; необов'язково заміщений нижчий алкілсульфоніл (наприклад, метансульфоніл, етансульфоніл, ізопропілсульфоніл, 2,2,2-трифторетансульфоніл, бензилсульфоніл, метоксіетилсульфоніл); арилсульфоніл, нижчий алкіл, що необов'язково має, або галоген в якості замісника (наприклад, бензолсульфоніл, толуолсульфоніл, 4-фторбензолсульфоніл), циклоалкіл (наприклад, циклопропіл); арил, що необов'язково має нижчий алкіл в якості замісника (наприклад, феніл, толіл); нижчий алкіламіносульфоніл (наприклад, метиламіносульфоніл, диметиламіносульфоніл); нижчий алкіламінокарбоніл (наприклад, диметиламінокарбоніл); нижчий алкоксикарбоніл (наприклад, етоксикарбоніл); циклоалкілкарбоніл (наприклад, циклопропіл-карбоніл, циклогексилкарбоніл); необов'язково заміщений сульфамойл (наприклад, сульфамойл, метилсульфамойл, диметилсульфамойл); нижчий алкілкарбоніламіно (наприклад, метилкарбоніламіно); гетероциклічну

групу (наприклад, морфоліно, тетрагідропіраніл); необов'язково заміщений аміно (наприклад, моно- або ди-алкіламіно (наприклад, диметиламіно), форміламіно) і інші подібні замісники.

Згаданий вище заміщений аміно або заміщений карбамоїл можуть бути монозаміщеними або дизаміщеними.

"Нижчий алкеніл" відноситься до лінійного або розгалуженого алкенілу, що має від 2 до 8 вуглеців і має один або більше подвійних зв'язків на вказаному "нижчому алкілі". Приклади включають вініл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 1,3-бутадієніл, 3-метил-2-бутеніл, і інші подібні алкеніли. Переважним є алкеніл, що має від 2 до 6 вуглеців, більш переважно, від 2 до 4 вуглеців.

Що стосується "необов'язково заміщеного аміно" або "необов'язково заміщеного карбамоїлу", то два замісники аміно групи можуть бути узяті разом з розташованим поряд атомом азоту з утворенням азот-вмісного гетероциклу, який необов'язково включає атом сірки і/або атом кисню в кільці (переважно, щоб гетероцикл являв собою 5-7-членне кільце, і, переважно, насичене кільце). Гетероцикл необов'язково заміщений за допомогою оксо або гідроксі. Коли в утворенні гетероциклу бере участь атом сірки, вказаний атом сірки може бути заміщений за допомогою оксо. Приклади гетероциклу включають 5- або 6-членні кільця, такі як піперазиніл, піперидино, морфоліно, піролідіно, 2-оксопіперидино, 2-оксопіролідіно, 4-гідроксиморфоліно і інші подібні кільця.

Замісники "необов'язково заміщеного нижчого алкілу" включають, щонайменше, одну групу, вибрану із замісників групи альфа. Заміщення може являти собою введення безлічі замісників, і вони можуть бути однаковими або різними.

Замісники "необов'язково заміщеного нижчого алкілену", "необов'язково заміщеного нижчого алкенілену" і "необов'язково заміщеного нижчого алкінілену" включають, щонайменше, одну групу, вибрану із замісників групи альфа. Заміщення може являти собою введення безлічі замісників, і вони можуть бути однаковими або різними.

Замісники "необов'язково заміщеного циклоалкілу" включають, щонайменше, одну групу, вибрану із замісників групи альфа. Заміщення може являти собою введення безлічі замісників, і вони можуть бути однаковими або різними.

Замісники "необов'язково заміщеного арилу" включають, щонайменше, одну групу, вибрану із замісників групи альфа. Заміщення може являти собою введення безлічі замісників, і вони можуть бути однаковими або різними.

Замісники "необов'язково заміщеного гетероарилу" включають, щонайменше, одну групу, вибрану із замісників групи альфа. Заміщення може являти собою введення безлічі замісників, і вони можуть бути однаковими або різними.

Замісники "необов'язково заміщеного аміносульфонілу" включають заміщений нижчий алкіл і, щонайменше, одну групу, вибрану із замісників групи альфа.

Замісники "необов'язково заміщеного нижчого алкілоксикарбонілу" включають, щонайменше, одну групу, вибрану із замісників групи альфа.

Замісники "заміщеного карбонілокси" означають "-O-C(=O)-замісник", що включає необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкініл, необов'язково заміщену карбоциклічну групу, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, аміно, необов'язково заміщений за допомогою гетероциклічної групи, і, щонайменше, одну групу, вибрану із замісників групи альфа.

Замісники "необов'язково заміщеного карбоксилу" включають необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкініл, необов'язково заміщену карбоциклічну групу і необов'язково заміщену гетероциклічну групу.

"Необов'язково заміщена ацильна група" включає карбоніл, заміщений за допомогою необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного нижчого алкенілу, необов'язково заміщеного нижчого алкінілу, необов'язково заміщеної карбоциклічної групи або необов'язково заміщеної гетероциклічної групи.

Замісники "необов'язково заміщеної, насиченої або ненасиченої, моноциклічної або конденсованої циклічної групи четвертинного амонію" включають необов'язково заміщений нижчий алкіл, одну групу, вибрану із замісників групи альфа, або будь-які два замісники, які, узяті разом, можуть утворювати карбоциклічну групу або гетероциклічну групу. Нижчий алкілен, в якості замісника в гетероциклі, що містить групу четвертинного амонію, може утворювати містчкову структуру між групою четвертинного амонію і будь-яким вуглецевим атомом в гетероциклі.

"Замісники групи альфа" складаються з галогену, гідроксі, нижчого алкокси, нижчого алкілену, гідроксі(нижчий)алкокси, (нижчий)алкокси(нижчий)алкокси, карбокси, аміно, ациламіно, нижчий(алкіл)аміно, іміно, гідроксііміно, нижчий(алкокси)іміно, нижчий(алкіл)тіо, карбамоїлу, нижчий(алкіл)карбамоїлу, гідрокси-(нижчий)алкілкарбамоїлу, сульфаміноїлу, нижчий(алкіл)сульфаміноїлу, нижчий(алкіл)сульфінілу, ціано, нітро, карбоциклічної групи і гетероциклічної групи.

Фрагмент нижчого алкілу в "нижчому алкокси", "гідроксі- (нижчий) алкокси", "(нижчий)алкокси(нижчий)алкокси", "нижчий(алкіл) аміно", "нижчий(алкокси)іміно", "нижчий(алкіл)тіо",

"нижчий(алкіл)карбамоїлі", "гідроксі(нижчий)алкілкарбамоїлі" і "нижчий(алкіл)сульфамоїлі", "нижчий(алкіл)сульфінілі", "нижчий(алкіл) оксикарбонілі", "нижчий(алкіл)сульфонілі" визначається так само, як згаданий вище "нижчий алкіл".

Фрагмент нижчого алкенілу в "нижчий(алкеніл)окси" визначається так само, як згаданий вище "нижчий алкеніл".

Фрагмент арилу в "арилокси" визначається так само, як згаданий нижче "арил".

Переважні варіанти здійснення замісників в "необов'язково заміщеному нижчому алкілі" включають фтор, хлор, бром, гідроксі, карбокси, метокси, етокси, гідроксиметокси, гідроксіетокси, метоксиметокси, метоксіетокси, аміно, ацетиламіно, метиламіно, диметиламіно, іміно, гідроксііміно, метоксііміно, метилтіо, карбамоїл, метилкарбамоїл, гідроксиметилкарбамоїл, сульфамоїл, метилсульфамоїл, нижчий алкілсульфамоїл, ціано, нітро, феніл, циклопропіл, циклобутил, циклогексил, піридил, морфолініл і інші подібні замісники.

Переважні варіанти здійснення "необов'язково заміщеного нижчого алкілу" включають метил, етил, ізопропіл, третбутил, галоген(нижчий) алкіл (наприклад, монохлорметил, дихлорметил, трихлорметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил), карбоксиметил, карбоксіетил, карбамоїлметил, карбамоїлетил, гідроксиметил, гідроксіетил, метоксиметил, етоксиметил, метоксіетил, етоксіетил, метилтіометил, етилтіометил, бензил, фенетил, 4-гідроксибензил, 4-метокси-бензил, 4-карбоксибензил і інші подібні замісники.

Переважні варіанти здійснення замісників в "необов'язково заміщеному циклоалкілі" включають фтор, хлор, бром, гідроксі, карбокси, метокси, етокси, гідроксиметокси, гідроксіетокси, метоксиметокси, метоксіетокси, аміно, ацетиламіно, метиламіно, диметиламіно, іміно, гідроксііміно, метоксііміно, метилтіо, карбамоїл, метилкарбамоїл, гідроксиметилкарбамоїл, сульфамоїл, метилсульфамоїл, нижчий алкілсульфамоїл, ціано, нітро, феніл, циклопропіл, циклобутил, циклогексил, піридил, морфолініл і інші подібні замісники.

"Карбоциклічна група" включає циклоалкіл, циклоалкеніл, арил і неароматичні конденсовані карбоциклічні групи, і інші подібні групи.

"Циклоалкіл" має 3-10 вуглеців, переважно, 3-8 вуглеців, і більш переважно, 3-6 вуглеців, і включає, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклодецил і інші подібні циклоалкіли.

"Циклоалкеніл" являє собою циклоалкіл, який містить, щонайменше, один подвійний зв'язок у будь-якому положенні (положеннях), і включає, наприклад, циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептиніл, циклооктиніл і циклогексадієніл і інші подібні циклоалкеніли.

"Арил" включає феніл, нафтил, антрил, фенантрил і інші подібні арили, і феніл є переважним.

"Ароматичний карбоцикл" означає кільце, отримане з описаного нижче арилу.

"Ароматичний гетероцикл" означає ароматичне кільце, яке є моноциклічним або біциклічним або з великою кількістю циклів, що має один або більше однакових або різних гетероатомів, вибраних незалежно з O, S або N. Ароматична гетероциклічна група, яка є біциклічною або містить більше число циклів, включає ароматичні гетероциклічні групи, в яких моноциклічний або біциклічний або такий, що містить більшу кількість циклів ароматичний гетероцикл конденсований з описаним вище "ароматичним карбоциклом".

"Неароматична карбоциклічна група" включає згадані вище "циклоалкіл" і "циклоалкеніл", наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклодецил, циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептиніл, циклооктиніл і циклогексадієніл і інші подібні неароматичні карбоциклічні групи.

"Неароматична конденсована карбоциклічна група" включає групу, в якій одна або більше циклічних груп, вибраних з вказаних "циклоалкілу" і "циклоалкенілу", є конденсованими з вказаними "циклоалкілом" "циклоалкенілом" або "арилом", і включає, наприклад, інданіл, інденіл, тетрагідронафтил і флуореніл і інші подібні групи.

"Гетероциклічна група" включає гетероциклічні групи, що мають, щонайменше, один гетероатом в кільці, довільно вибраний з O, S, і N, і включає, наприклад, 5- або 6-членну моноциклічну неароматичну гетероциклічну групу, таку як піролідиніл, піперидиніл, піперадиніл, морфолініл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, і інші подібні групи; 5- або 6-членний моноциклічний гетероарил, такий як піроліл, імідазоліл, піразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазоліл, триазиніл, тетразоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізотіазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, фурил, тієніл, і інші подібні групи; 9- або 10-членні біциклічні конденсовані гетероциклічні групи, такі як індопіл, ізоіндопіл, індазоліл, індолізініл, індолініл, ізоіндолініл, хіноліл, ізохіноліл, цінолініл, фталазініл, хіназолініл, нафтиридиніл, хіноксалиніл, пуриніл, птеридиніл, бензопіраніл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, бензізоксазоліл, бензоксазоліл, бензоксадіазоліл, бензізотіазоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, бензотриазоліл, імідазопіридил, піразолопіридин, триазолопіридил, імідазотіазоліл, піразинопіридазиніл, хіназолініл, хіноліл, ізохіноліл, нафтиридиніл, дигідробензофурил, тетрагідрохіноліл, тетрагідроізохіноліл, дигідробензоксазин,

тетрагідробензотієніл, і інші подібні групи; трициклічні конденсовані гетероциклічні групи, такі як карбазоліл, акридиніл, ксантеніл, фенотіадиніл, феноксатініл, феноксазиніл, дибензофурил, імідазохіноліл, і інші подібні групи; неароматичні гетероциклічні групи, такі як діоксаніл, тіраніл, оксираніл, оксатіоланіл, азетидиніл, тіаніл, тiazолідин, піролідиніл, піролініл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піперидил, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тіоморфоліно, дигідропіридил, дигідробензімідазоліл, тетрагідропіридил, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, тетрагідротіазоліл, тетрагідроімідазоліл, дигідрооксазиніл, гексагідроазепініл, тетрагідродіазепініл і інші подібні групи. Переважно, щоб гетероциклічна група була 5- або 6-членну моноциклічну гетероциклічну групу або 9- або 10-членну біциклічну конденсовану гетероциклічну групу, і більш переважно, 5- або 6-членний гетероарил або 9- або 10-членну біциклічну конденсовану гетероциклічну групу.

"Гетероарил" означає описану вище ароматичну гетероциклічну групу. Переважними є 5- або 6-членний моноциклічний гетероарил або 9- або 10-членний біциклічний гетероарил.

"Гетероцикл" означає кільце, отримане з описаної вище гетероциклічної групи. Переважними є 5- або 6-членний моноциклічний гетероцикл або 9- або 10-членний біциклічний гетероцикл.

"Конденсований гетероцикл" означає кільце, конденсоване, щонайменше, з одним гетероциклом, і включає конденсовані гетероцикли, в яких моноциклічний, біциклічний або такий, що містить велику кількість циклів гетероцикл є конденсованим з описаним вище "карбоциклом". Переважним є 9- або 10-членний біциклічний гетероцикл, що має, щонайменше, один атом азоту.

Переважно, щоб "моноциклічний гетероцикл" являв собою 5-7-членний гетероцикл, і більш переважно, 6-членний гетероцикл, що має, щонайменше, один атом азоту.

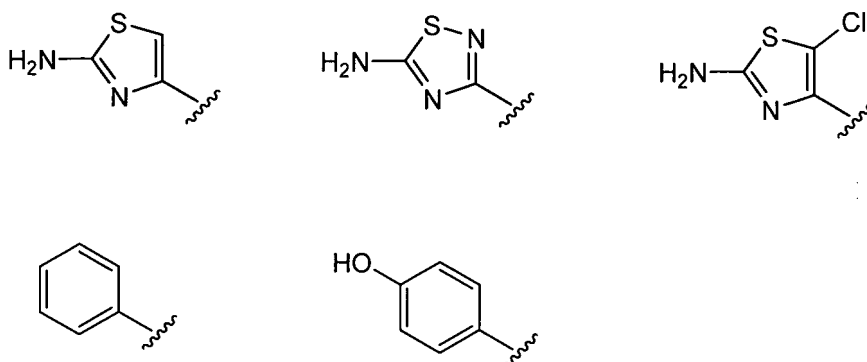
"Неароматична гетероциклічна група" означає групу, яка не проявляє ароматичного характеру "гетероциклічної групи".

Замісники "необов'язково заміщеної карбоциклічної групи" "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи", "необов'язково заміщеної неароматичної карбоциклічної групи" і "необов'язково заміщеної неароматичної гетероциклічної групи" включають необов'язково заміщений нижчий алкіл і, щонайменше, одну групу, вибрану з групи замісників альфа.

Переважні варіанти здійснення замісників в "необов'язково заміщеній карбоциклічній групі", "необов'язково заміщеній гетероциклічній групі", "необов'язково заміщеній неароматичній карбоциклічній групі" і "необов'язково заміщеній неароматичній гетероциклічній групі" включають метил, етил, ізопропіл, третбутил, атом фтору, атом хлору, атом бром, гідроксі, карбокси, метокси, етокси, гідроксиметокси, гідроксіетокси, метоксиметокси, метоксіетокси, аміно, ацетиламіно, метиламіно, диметиламіно, іміно, гідроксііміно, метоксііміно, метилтіо, карбамоїл, метилкарбамоїл, гідроксиметилкарбамоїл, сульфамойл, метилсульфамойл, нижчий алкілсульфамойл, ціано, нітро, феніл, циклопропіл, циклобутил, циклогексил, піридил, морфолініл і інші подібні замісники.

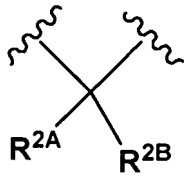
"5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група, що має 1-3 атомів азоту" включає піролід, імідазоліл, піразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, тριαзоліл, тριαзиніл, ізоксазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізотіазоліл, тiazоліл, тіадіазоліл, фурил, тієніл, і інші подібні групи.

Приклади "необов'язково заміщеної карбоциклічної групи" або "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" для R¹ включають феніл, амінотіазол, амінотіадіазол, тіофен, фуран, бензотіазол, піридин, піримідин, піридазин, амінопіридин і інші подібні групи, кожна з яких необов'язково заміщена за допомогою гідроксилу і/або галогену. Переважні приклади включають наступні:



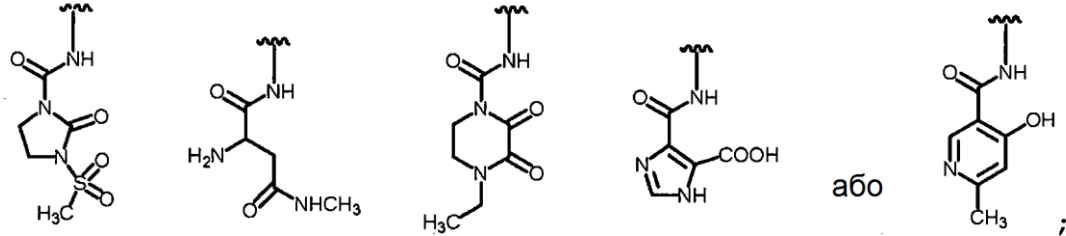
Приклади R^{2A} включають водень, необов'язково заміщений аміно, -COOH, -SO₃H, необов'язково заміщений аміносальфонілкарбоксил, необов'язково заміщений карбамоїл, гідроксил, заміщений карбонілокси і інші подібні групи.

У переважних прикладах

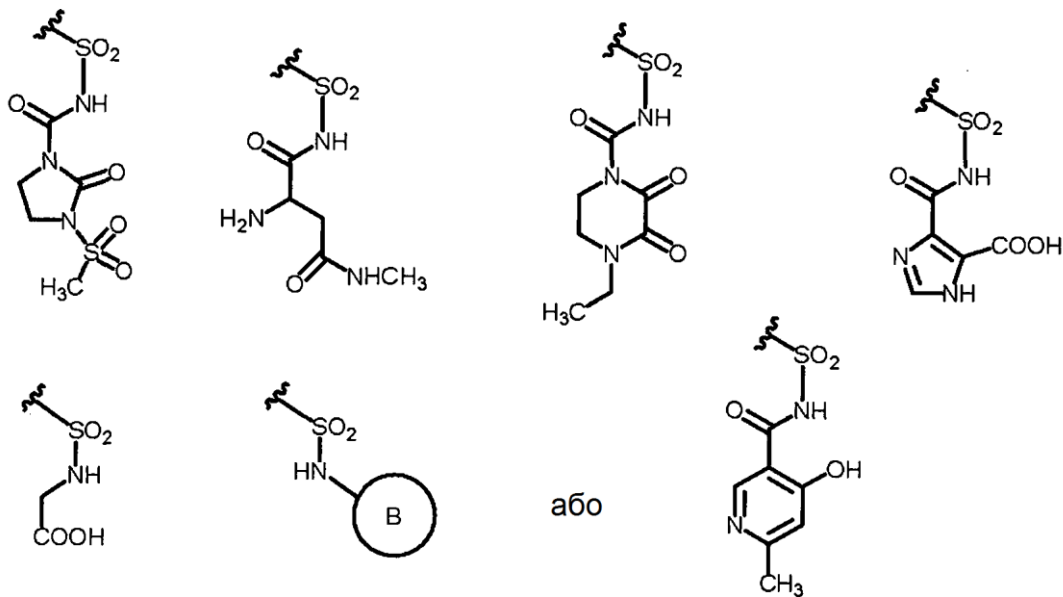


R^{2B} являє собою водень, і R^{2A} являє собою наступну групу:

1) заміщену аміногрупу, показану нижче:

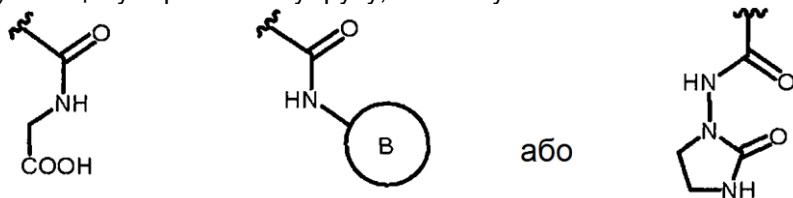


2) заміщену аminosульфонільну групу, показану нижче



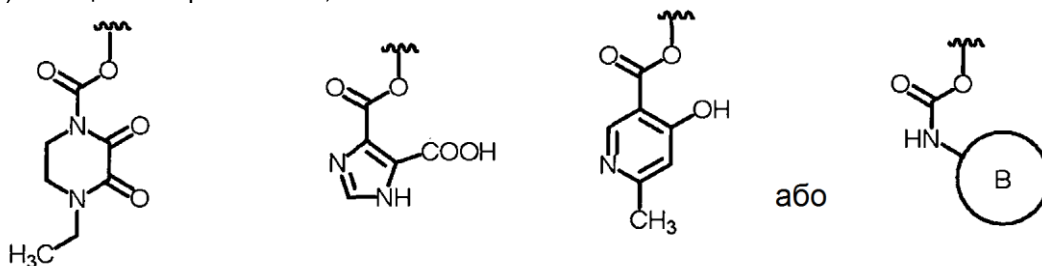
де кільце В представляє необов'язково заміщену гетероциклічну групу;

3) заміщену карбамоїлну групу, показану нижче:



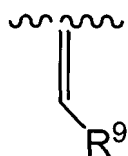
де кільце В представляє необов'язково заміщену гетероциклічну групу; чи

4) заміщений карбонілокси, показаний нижче:

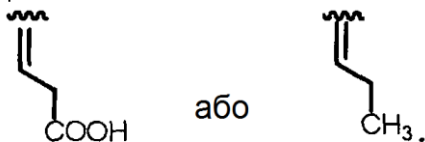


де кільце В представляє необов'язково заміщену гетероциклічну групу.

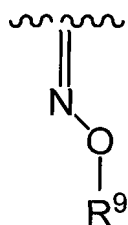
В якості варіанту, R^{2A} і R^{2B} можуть бути узяті разом з утворенням заміщеної метиліденової групи, показаної нижче:



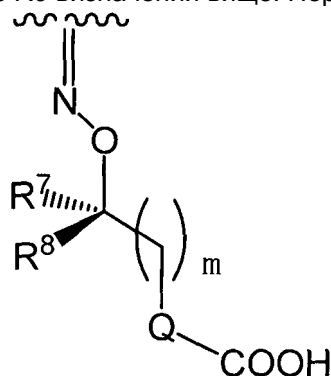
де R^9 являє собою необов'язково заміщений нижчий алкіл, переважно



Крім того, R^{2A} і R^{2B} можуть бути узяті разом з утворенням необов'язково заміщеного гідроксіміно, показаного нижче:



де R^9 визначений вище. Переважною є група, показана нижче

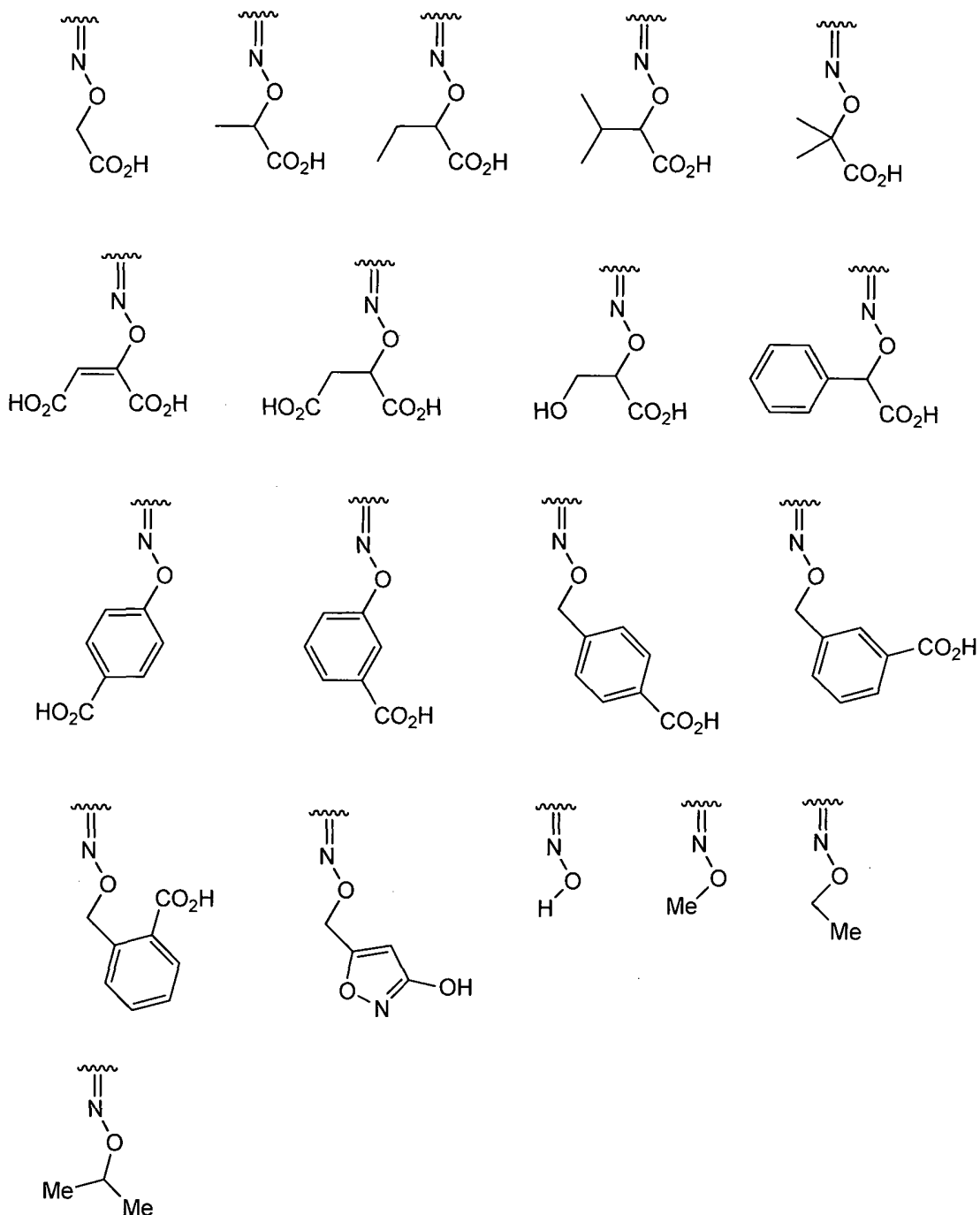


де кожен символ визначений вище.

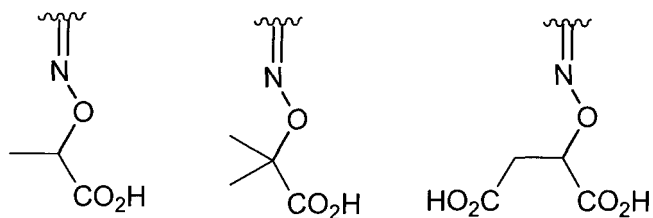
Приклади " R^7 і R^8 " включають водень, фтор, хлор, гідрокси, карбокси, метил, етил, ізопропіл, третбутил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, карбоксиметил, карбоксietил, карбамоїлметил, карбамоїлетил, гідроксиметил, гідроксietил, метоксиметил, етоксиметил, метоксietил, етоксietил, метилтіометил, етилтіометил, бензил, 4-гідроксибензил, 4-метоксибензил, 4-карбоксибензил, 3,4-дигідроксибензил, феніл, 4-гідроксифеніл, 3,4-дигідроксифеніл, нафтил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, піроліл, імідазоліл, піразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазоліл, триазиніл, тетразоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізотіазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, фурил, тієніл, і інші подібні групи.

Переважні комбінації (R^7 , R^8) включають (водень, водень), (метил, водень), (водень, метил), (метил, метил), (етил, водень), (водень, етил), (етил, етил), (феніл, водень), (водень, феніл), (дигідроксифеніл, водень), (водень, дигідроксифеніл), (карбоксиметил, водень), (водень, карбоксиметил), (карбоксietил, водень), (водень, карбоксietил), (гідроксietил, водень), (водень, гідроксietил), (карбамоїлметил, водень), (водень, карбамоїлметил), (трифторметил, водень), (карбокси, водень), (карбамоїлетил, водень), (бензил, водень), (дигідроксибензил, водень), і інші подібні комбінації. Більш переважні комбінації (R^7 , R^8) включають (метил, метил), (водень, карбоксиметил) і (карбоксietил, водень).

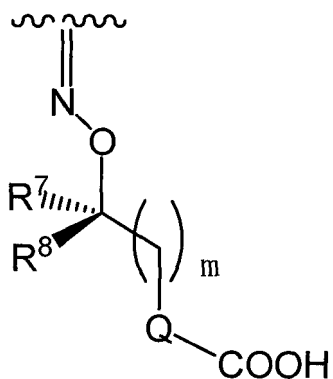
Переважні приклади згаданого вище заміщеного гідроксіміно включають групи, показані нижче.



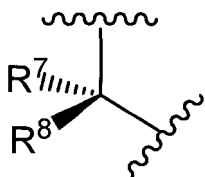
Більш переважні приклади згаданого вище заміщеного гідроксіміно включають групи, показані нижче.



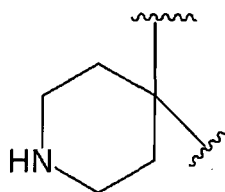
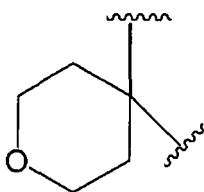
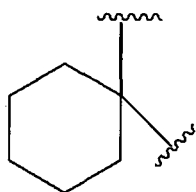
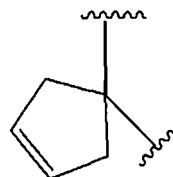
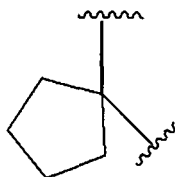
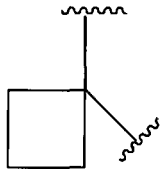
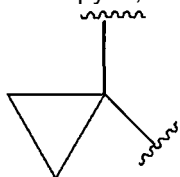
У випадку, коли "R⁷ і R⁸ можуть бути узяті разом з сусіднім атомом з утворенням необов'язково заміщеної карбоциклічної групи або необов'язково заміщеної гетероциклічної групи", у формулі:



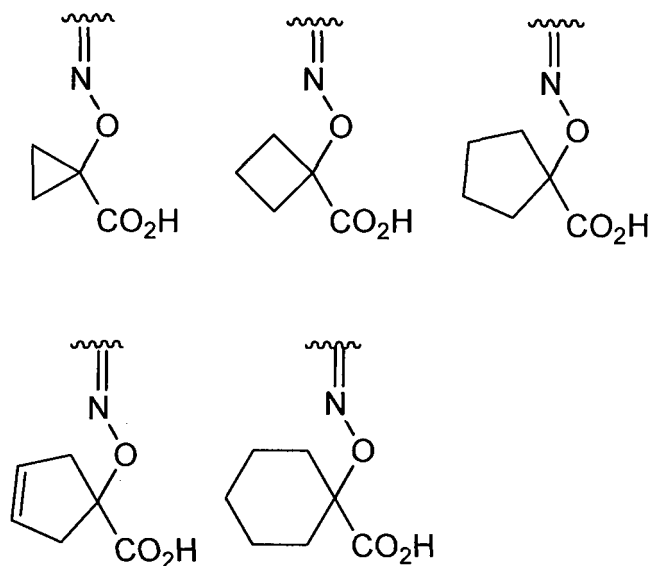
де кожен символ визначений,
 R^7 і R^8 можуть утворювати циклоалкан, циклоалкен або неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений за допомогою групи, вибраної з групи замісників альфа. Наприклад, група формули:



включає групи, показані нижче:



де кожне кільце необов'язково заміщене за допомогою групи, вибраної з групи замісників альфа.
 Приклади "Q" включають одинарний хімічний зв'язок, феніл, піридил і інші подібні фрагменти.
 Одинарний хімічний зв'язок є особливо переважним.
 Переважно, щоб "m" дорівнювало 0 або 1, і 0 є особливо переважним.
 Переважні приклади згаданих вище варіантів здійснення включають:



Переважно, щоб R^3 являв собою водень або $-OCH_3$, і більш переважно, водень.

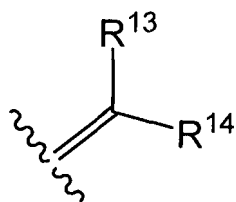
Нижчий алкіл R^{5A} і R^{5B} включає лінійний або розгалужений алкіл, що має 1-6 вуглеців, переважно, 1-4 вуглеців, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, вторбутил, третбутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, гексил, ізогексил і інші подібні алкіли.

Приклади комбінацій (R^{5A} , R^{5B}) включають (водень, метил), (водень, етил), (водень, ізопропіл), (водень, третбутил), (метил, метил) і інші подібні комбінації. Переважно, щоб комбінація (R^{5A} , R^{5B}) являла собою (водень, метил) або (метил, метил).

Карбоцикл у випадку, коли " R^{5A} і R^{5B} можуть бути узяті разом з сусіднім атомом з утворенням необов'язково заміщеного карбоциклу", включає циклоалкан і циклоалкен, які мають 3-8 вуглеців, переважно, 3-6 вуглеців. Переважні варіанти здійснення включають циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен і інші подібні фрагменти, більш переважно, циклопропан. Замісники карбоциклу включають галоген, гідроксил, нижчий алкіл, нижчий алкокси, і інші подібні замісники. Переважні варіанти здійснення включають фтор, хлор, гідроксил, метил, етил, ізопропіл, третбутил, метокси, етокси, ізопропокси і інші подібні замісники.

Гетероцикл у випадку, коли " R^{5A} і R^{5B} можуть бути узяті разом з сусіднім атомом з утворенням необов'язково заміщеного гетероциклу" включає ароматичне або неароматичне, моноциклічне або конденсоване циклічне кільце. Переважні варіанти здійснення включають неароматичне 3-6-членне моноциклічне кільце. Замісники гетероциклу включають галоген, гідроксил, нижчий алкіл, нижчий алкокси і інші подібні замісники. Переважні варіанти здійснення включають фтор, хлор, гідроксил, метил, етил, ізопропіл, третбутил, метокси, етокси, ізопропокси і інші подібні замісники.

Необов'язково заміщений метиліден у випадку, коли " R^{5A} і R^{5B} можуть бути узяті разом з утворенням необов'язково заміщеного метилідену" зображений за допомогою формули:



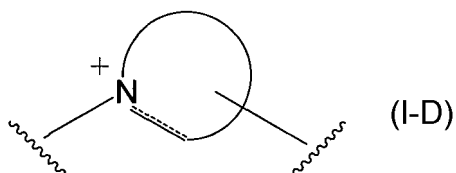
де R^{13} і R^{14} кожен являє собою незалежно водень, галоген або необов'язково заміщений нижчий алкіл, і переважними R^{13} і R^{14} є водень.

"L" являє собою $-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-S-$, $-CH_2-S-$, $-CH=CH-S-$ або $-CH=CH-CH_2-S-$, більш переважно, $-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-S-$ або $-CH_2-S-$.

Е являє собою необов'язково заміщену, насичену або ненасичену, моноциклічну або конденсовану циклічну групу, що має, щонайменше, один іон четвертинного амонію, і переважно, щоб її вибирали з наведених вище формул (1)-(77), які необов'язково заміщені на кільці. Замісники на кінці включають необов'язково заміщений нижчий алкіл або одну або більше груп, вибраних з групи замісників альфа. Переважні варіанти здійснення такого замісника включають метил, етил, ізопропіл, третбутил, атом фтору, атом хлору, атом бромю, гідроксил, карбоксил, метокси, етокси, гідроксиметокси, гідроксietокси, метоксиметокси, метоксietокси, метилен, етилен, пропілен, бутилен, аміно,

ацетиламіно, метиламіно, диметиламіно, іміно, гідроксііміно, метоксііміно, метилтіо, карбамоїл, метилкарбамоїл, гідроксиметилкарбамоїл, сульфамойл, метилсульфамойл, (нижчий)алкілсульфамойл, ціано, нітро, феніл, циклопропіл, циклобутил, циклогексил, піридил, морфолініл і інші подібні замісники. Більш переважні варіанти здійснення включають кільце, незаміщене або моно- або ди-заміщене за допомогою гідроксильної групи. Таке кільце, моно- або ди-заміщене за допомогою гідроксильної групи, може бути додатково заміщене за допомогою ще одного замісника. При цьому, коли замісник являє собою нижчий алкілен, такий як етилен, пропілен, або бутилен, нижчий алкілен може утворювати місточкову структуру між групою четвертинного амонію і будь-яким вуглецевим атомом або між будь-якими двома вуглецевими атомами в Е.

Переважний варіант здійснення Е являє собою формулу (I-D):



де

пунктирна лінія означає хімічний зв'язок в кільці;

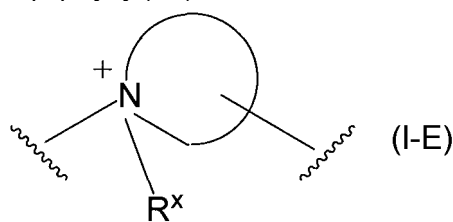
зв'язок з катіонним атомом азоту приєднаний до L, а інший зв'язок приєднаний до R¹⁰;

за умови, що

коли катіонний атом азоту приєднаний до R¹⁰, пунктирна лінія відсутня, і

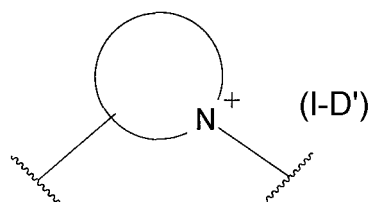
коли катіонний атом азоту не приєднаний до R¹⁰, пунктирна лінія означає одинарний хімічний зв'язок між катіонним атомом азоту і сусіднім атомом або алкіленову групу між катіонним атомом азоту і кільцевим атомом, який не є вказаним сусіднім атомом,

або формулу (I-E):



де зв'язок з катіонним атомом азоту приєднаний до L, а інший зв'язок приєднаний до R¹⁰; R^x являє собою необов'язково заміщений нижчий алкіл.

Коли L являє собою -S-, -CH₂-S-, -CH=CH-S- або -CH=CH-CH₂-S-, переважним варіантом здійснення Е є моноциклічна або конденсована гетероциклічна група, представлена формулою (I-D'):

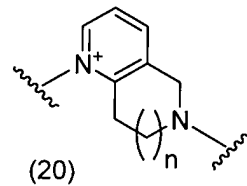
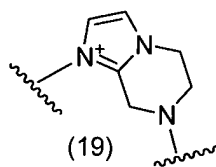
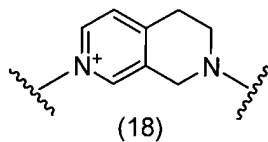
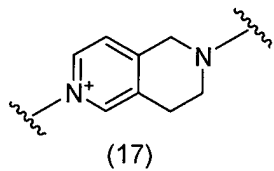
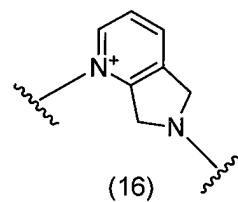
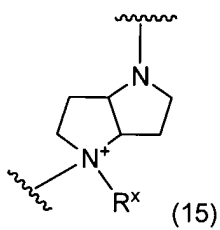
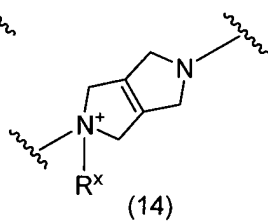
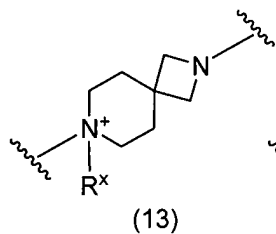
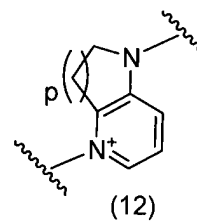
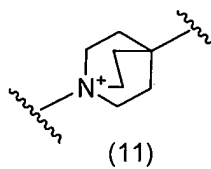
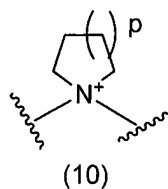
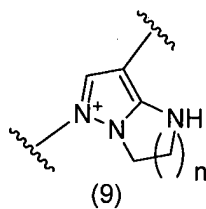
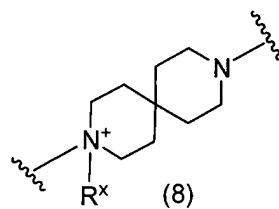
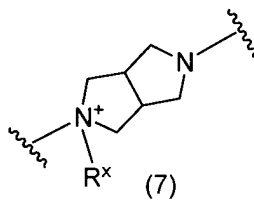
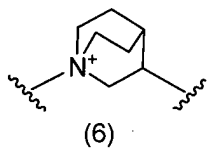
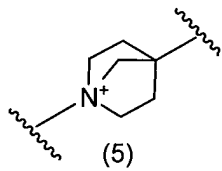
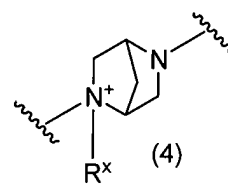
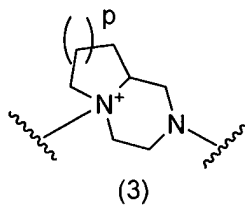
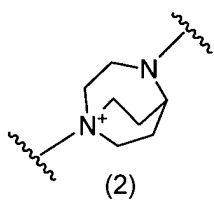
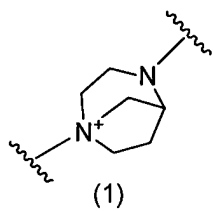


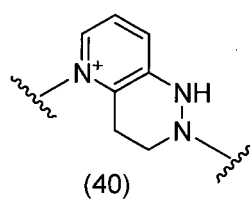
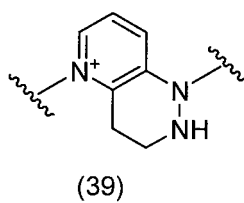
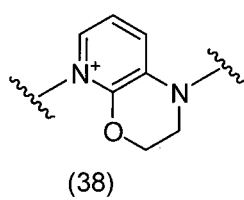
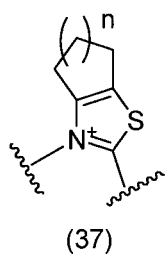
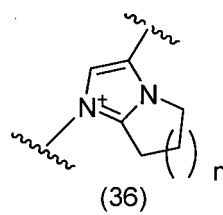
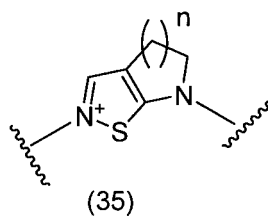
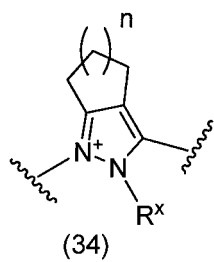
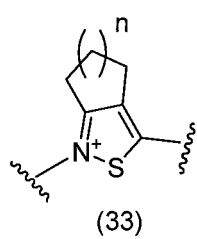
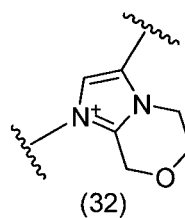
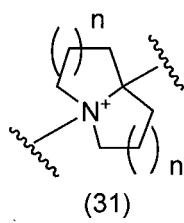
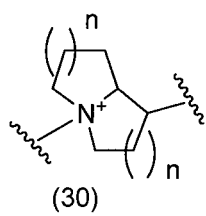
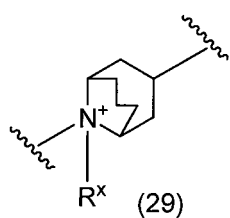
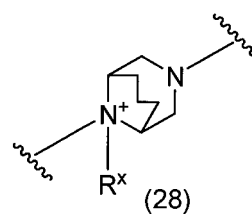
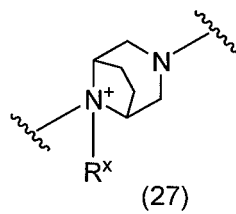
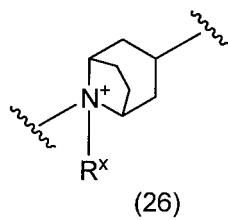
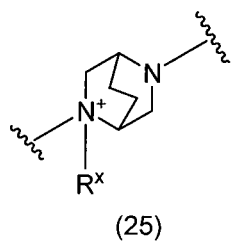
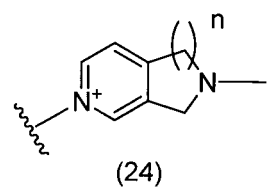
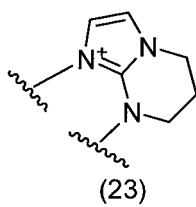
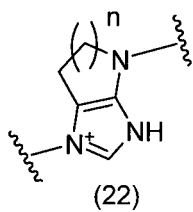
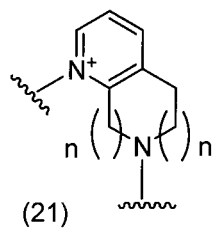
де

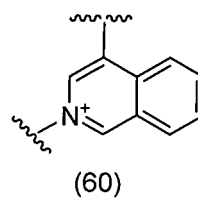
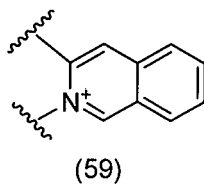
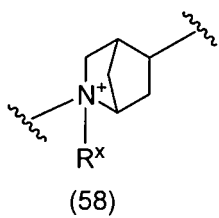
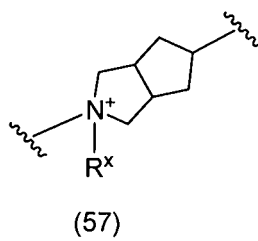
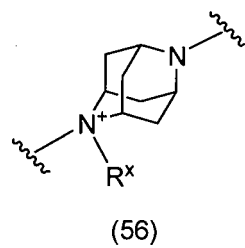
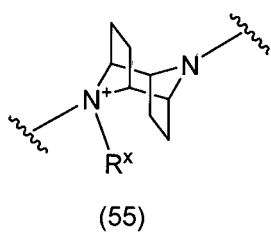
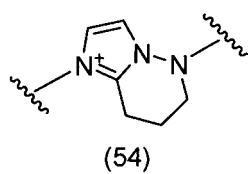
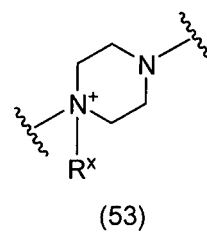
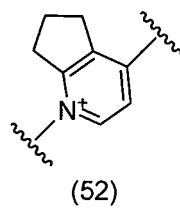
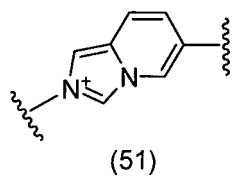
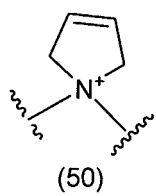
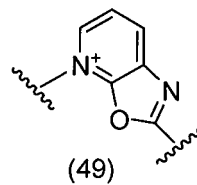
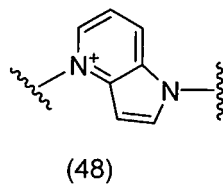
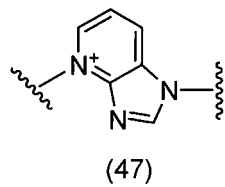
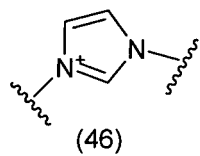
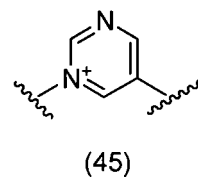
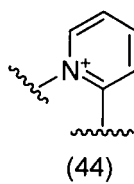
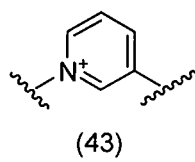
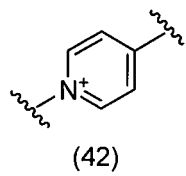
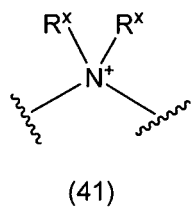
зв'язок з катіонним атомом азоту приєднаний до R¹⁰, а інший зв'язок приєднаний до L

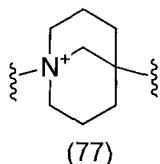
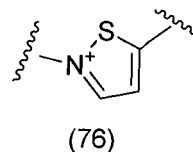
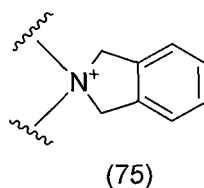
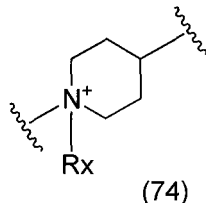
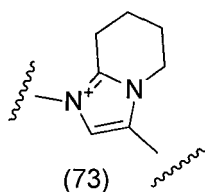
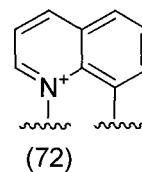
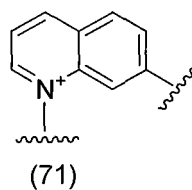
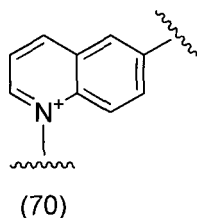
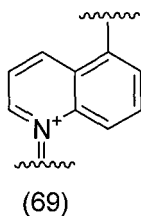
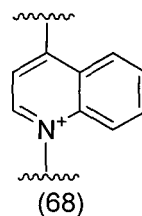
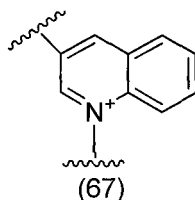
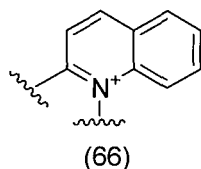
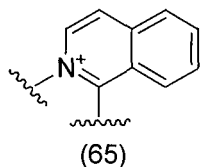
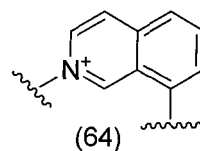
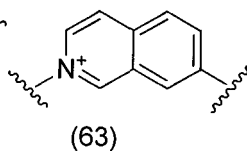
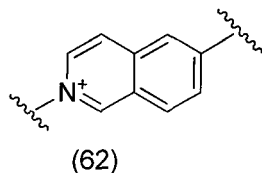
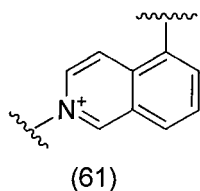
більш переважно Е являє собою необов'язково заміщену піридинієву групу або необов'язково заміщену конденсовану піридинієву групу.

Переважні приклади Е включають наступні формули, необов'язково заміщені на кільці:









де один зв'язок з четвертинним атомом азоту приєднаний до L, а інший зв'язок приєднаний до R¹⁰; р являє собою ціле число від 1 до 3; n являє собою 1 або 2; кожен R^x являє собою незалежно необов'язково заміщену нижчу алкільну групу.

Серед наведених вище формул, більш переважною є група, вибрана з групи, що складається з формул (1) - (7), (10) - (12), (14), (25) - (29), (31), (41) - (44), (47), (50), (52), (53), (59), (60), (64), (73) і (77).

Зокрема, переважною є група, вибрана з групи, що складається з формул (2), (3), (5), (6), (7), (10), (11), (26), (27), (41), (42), (59), (60) і (77).

У даному винаході, E являє собою необов'язково заміщену, насичену або ненасичену, моноциклічну або конденсовану циклічну групу, що має, щонайменше, один іон четвертинного амонію, і вона включає наступний варіант здійснення:

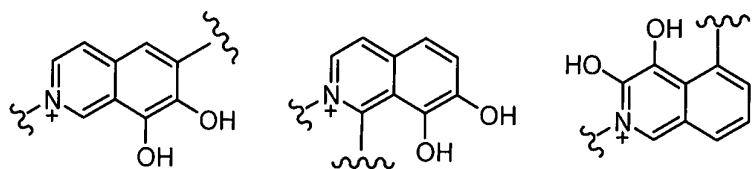
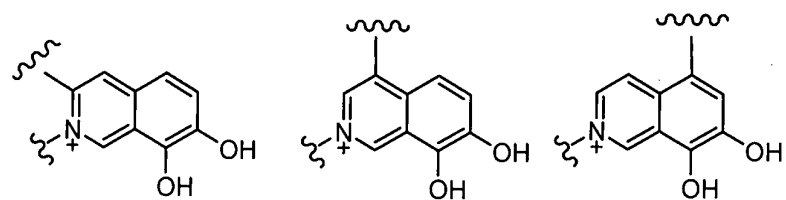
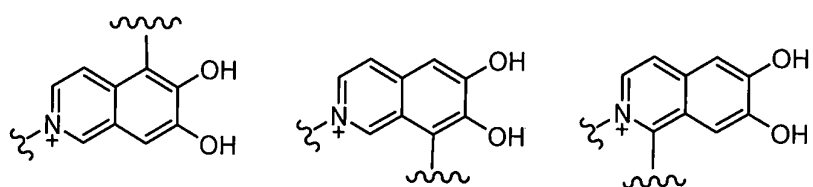
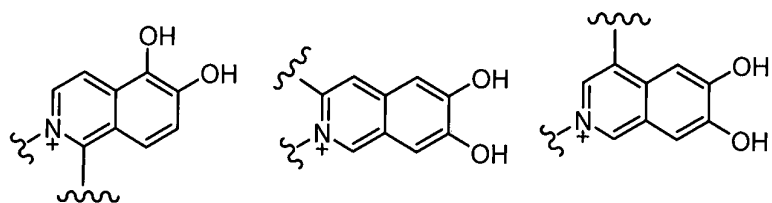
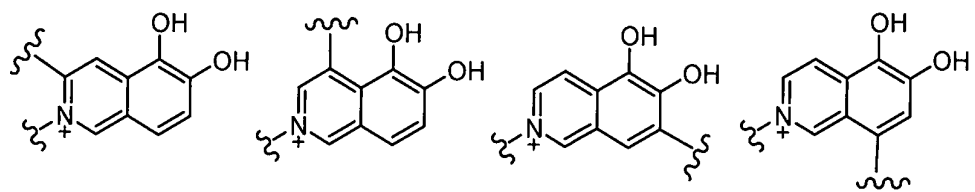
1) E являє собою ароматичну гетероциклічну групу, в якій дві гідроксильні групи кожна приєднані до кожного з двох розташованих поруч вуглецевих атомів на ароматичному кільці;

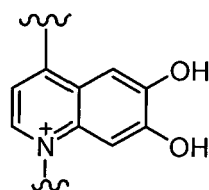
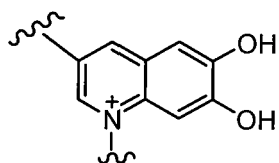
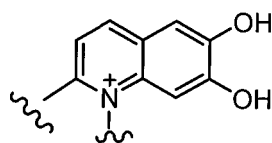
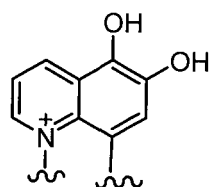
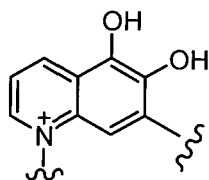
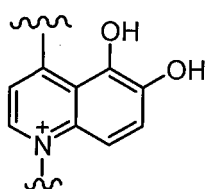
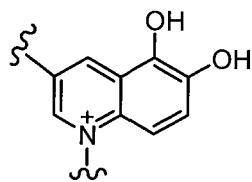
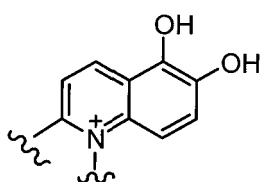
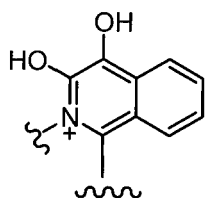
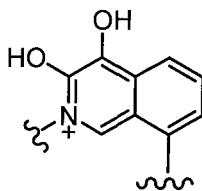
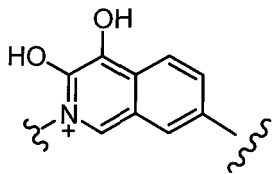
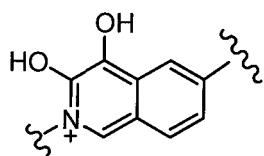
2) E являє собою гетероциклічну групу, в якій гідроксильна група (групи) не приєднана до кільця, або якщо гідроксильна група (групи) приєднана, то кожна з двох гідроксильних груп не приєднана до кожного з двох розташованих поруч вуглецевих атомів на кільці; і

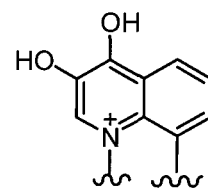
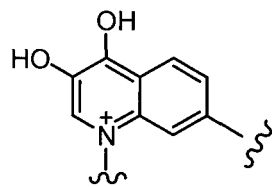
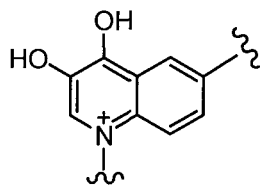
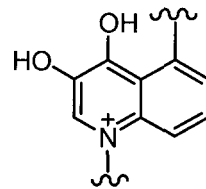
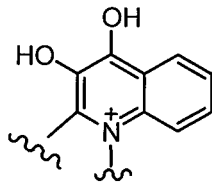
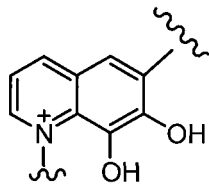
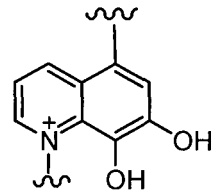
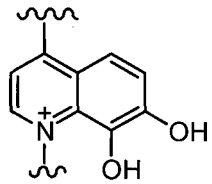
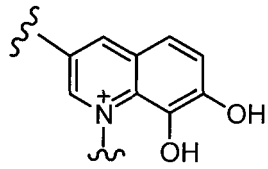
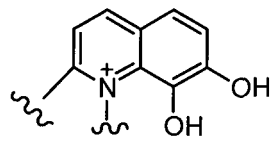
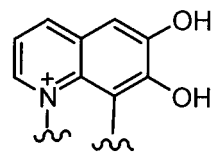
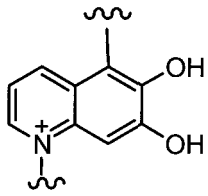
3) E являє собою нециклічну групу.

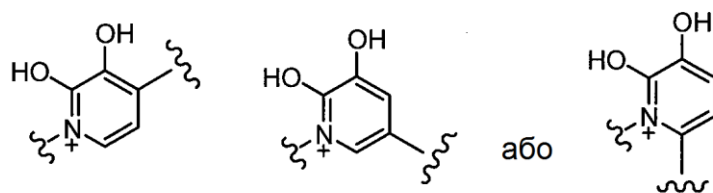
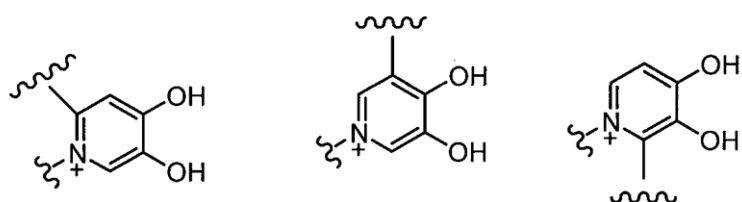
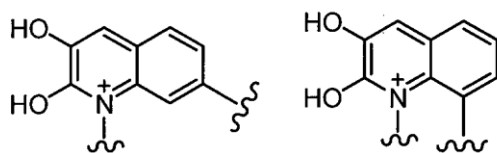
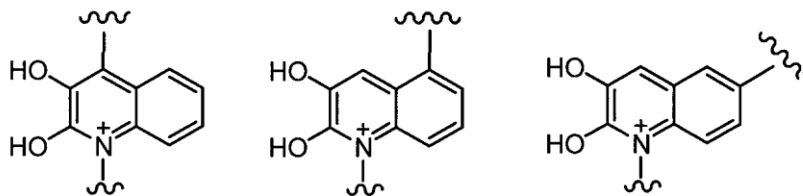
Переважними є E за пунктами 1) або 2).

Переважні приклади E за згаданим вище пунктом 1) включають:

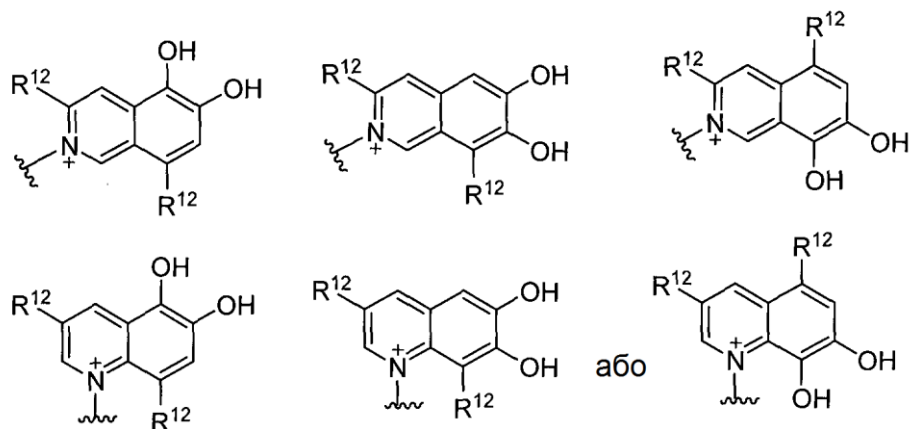




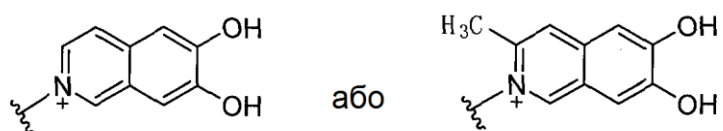




де один зв'язок з четвертинним атомом азоту приєднаний до L, а інший зв'язок приєднаний до R¹⁰.
Переважні приклади E-R¹⁰ включають:



один зв'язок з четвертинним атомом азоту приєднаний до L, і R¹² визначений вище.
Більш переважні приклади E-R¹⁰ включають:



де зв'язок з четвертинним атомом азоту приєднаний до L.

R^6 являє собою водень або необов'язково заміщений нижчий алкіл, переважно, водень, лінійний або розгалужений алкіл, що має 1-4 вуглеців, або лінійний або розгалужений алкіл, що має 1-4 вуглеців, заміщений за допомогою карбокси, галогену, гідроксилу або карбонілу, більш переважно, водень, метил, етил, третбутил



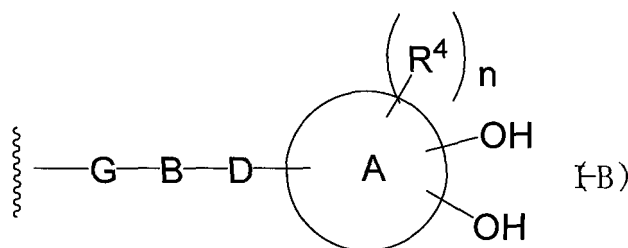
Згідно з даним винаходом, змінні "B" або "D", відповідно, визначені в описі винаходу, як це описано нижче, а саме:

B відсутня, являє собою одинарний хімічний зв'язок або 5- або 6-членну гетероциклічну групу, що містить, щонайменше, 1-3 атоми азоту.

D відсутня, являє собою одинарний хімічний зв'язок, $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NR^6-$, $-NR^6-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^6-$, $-C(=O)-C(=O)-$, $-NR^6-C(=O)-NR^6-$, $-C(=O)-C(=O)-NR^6-$, $-C(=O)-NR^6-C(=O)-$, $-NR^6-C(=O)-C(=O)-$, $-NR^6-NR^6-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^6-NR^6-$, $-N=N-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-$, $-C=N-NR^6-C(=O)-$, $-C=N-C(=O)-$, $-N=C-C(=O)-$, $-C=N-C(=O)-NR^6-$, $-NR^6-C(=O)-C(=N-OR^6)-$, $-C(=N-OR^6)-C(=O)-NR^6-$, $-NR^6-C(=N-OR^6)-$, $-C(=N-OR^6)-NR^6-$, $-C(=O)-C(=N-OR^6)-$, $-C(=N-OR^6)-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-NR^6-$, $-NR^6-S(=O)_2-$, $-NR^6-CH_2-$, $-CH_2-NR^6-$ або $-S(=O)_2-$.

З урахуванням наведених у винаході визначень, змінні "B" і "D" можуть відповідно або кожна індивідуально бути відсутніми, або якщо обидві змінні "B" і "D" представляють одинарні зв'язки, то тоді "B" і "D" можуть бути узяті разом або в сукупності (тобто, "B-D" поєднані разом), внаслідок чого вони можуть представляти один одинарний зв'язок, приєднаний до відповідних розташованих поряд або сполучених функціональних груп, визначуваних в даному винаході.

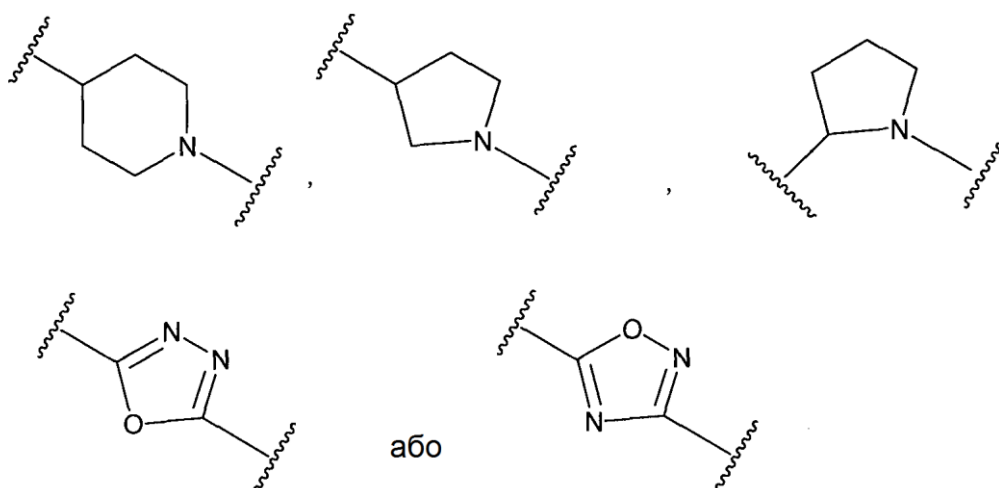
Переважні варіанти здійснення R^{10} в якості групи, представленої формулою:



наводяться нижче.

Переважно, щоб G являв собою одинарний хімічний зв'язок або необов'язково заміщений нижчий алкілен, і більш переважно, одинарний зв'язок, метилен або етилен.

B відсутній, але переважно, щоб B був одинарним хімічним зв'язком або групою, представленою формулою:



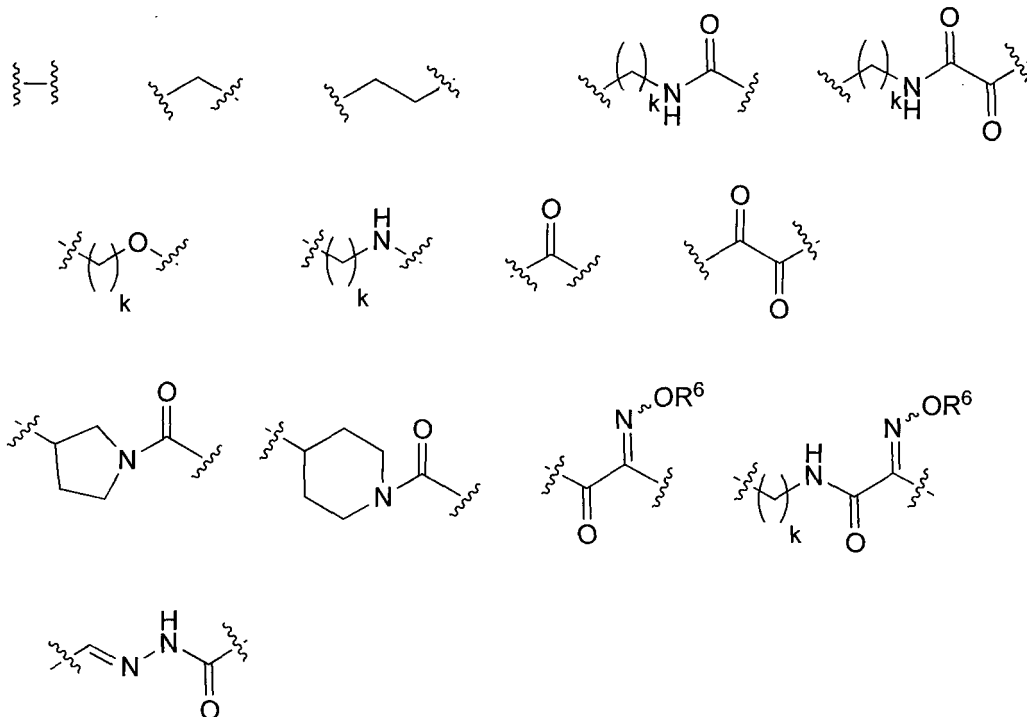
де зв'язок з лівого боку приєднаний до G, а зв'язок з правого боку приєднаний до D.

Більш переважно, щоб B являв собою одинарний зв'язок.

Переважно, щоб D являв собою одинарний хімічний зв'язок, $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NR^6-$, $-O-$, $-C(=O)-C(=O)-$, $-NR^6-C(=O)-NR^6-$, $-C(=O)-C(=O)-NR^6-$, $-C(=O)-NR^6-C(=O)-$, $-NR^6-C(=O)-C(=O)-$, $-NR^6-$

$C(=O)-$, $-C(=O)-NR^6-$, $-NR^6-NR^6-C(=O)-$, $-C(=O)-NR^6-NR^6-$, $-N=N-C(=O)-$, $-C(=O)-N=N-$, $-C=N-NR^6-C(=O)-$, $-C=N-C(=O)-$, $-N=C-C(=O)-$, $-C=N-C(=O)-NR^6-$, $-NR^6-C(=O)-C(=N-OR^6)-$, $-C(=N-OR^6)-C(=O)-NR^6-$, $-NR^6-C(=N-OR^6)-$, $-C(=O)-C(=N-OR^6)-$, $-C(=N-OR^6)-C(=O)-$ або $-C(=N-OR^6)-NR^6-$, де R^6 являє собою водень, метил, карбоксиметил або 2-карбоксипропан-2-іл, і, більш переважно, одинарний хімічний зв'язок, $-C(=O)-$, $-C(=O)-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-C(=N-OR^6)-$, $-C(=O)-C(=N-OR^6)-$, $-NH-$, $-O-$, або $-C=N-NH-C(=O)-$, R^6 являє собою водень, метил, етил, третбутил, карбоксиметил, 2-карбоксипропан-2-іл або 1-карбоксietил.

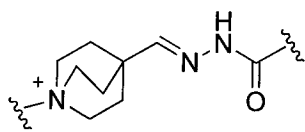
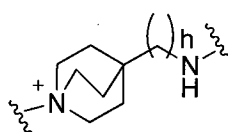
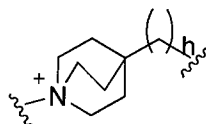
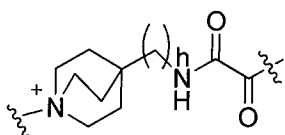
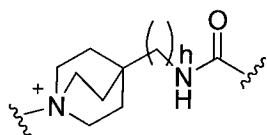
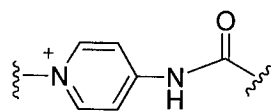
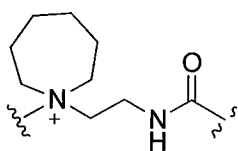
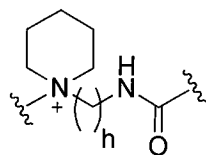
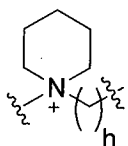
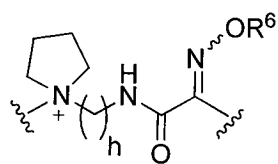
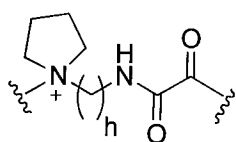
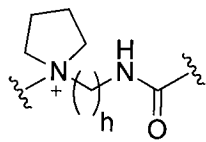
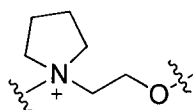
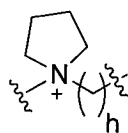
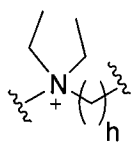
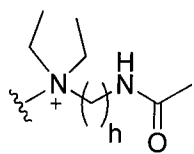
Переважні комбінації "-G-B-D-" включають формули, показані нижче:

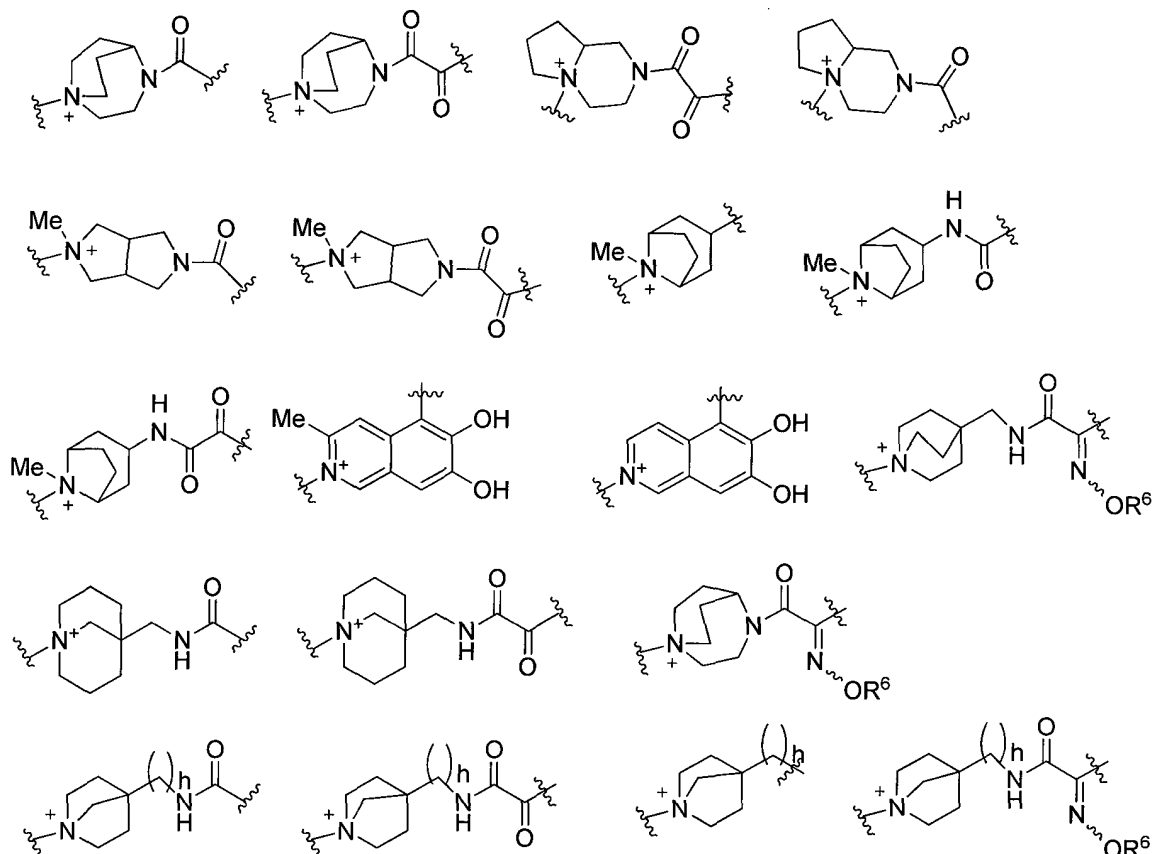


де

k являє собою ціле число 0 до 3, R^6 визначений вище, хвиляста лінія означає, що зв'язок розташований в цис- або транс-конфігурації, або в суміші конфігурацій.

Переважні приклади "-E-G-B-D-" включають формули, показані нижче:



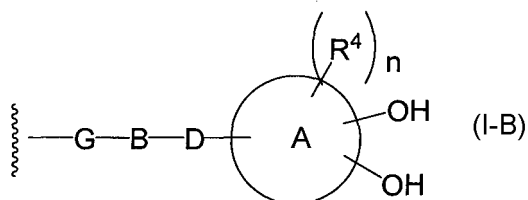


де

Me представляє метильну групу,
h являє собою ціле число від 0 до 3,

R⁶ являє собою водень, метил, етил, третбутил, карбоксиметил, 2-карбоксипропан-2-іл або 1-карбоксietил,
хвиляста лінія означає, що зв'язок розташований в цис- або транс-конфігурації або в суміші конфігурацій.

У одному аспекті даного винаходу, що стосується формули (I-B):



де

кільце A визначається як конденсована гетероциклічна кільцева система, що складається, щонайменше, з двох (2) конденсованих разом кілець;

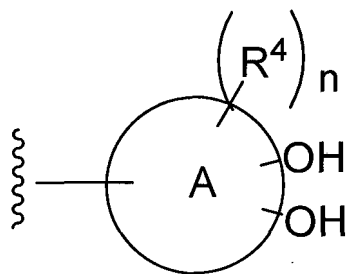
де

R⁴ необов'язково заміщений на кожному з, щонайменше, двох (2) кілець конденсованої гетероциклічної кільцевої системи, визначуваної як кільце A, так що кожен R⁴ замісник на кожному кільці конденсованої гетероциклічної кільцевої системи незалежно вибирають з однакових або різних замісників;

де

кожен визначений вище R⁴, який необов'язково незалежно заміщений на кожному кільці конденсованої гетероциклічної системи, вибирають з водню, галогену, оксо, -OH, -CN, -NO₂, -O-C(=O)-R⁹, -C(=O)-R⁹, -C(=O)-OH, -C(=O)-OR⁹, -OR⁹, -NR⁹R⁹, -SO₂R⁹, -SR⁹, -NR⁹-C(=O)-R⁹, необов'язково заміщеного нижчого алкілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного арилу або необов'язково заміщеного гетероарилу; за умови, що дві гідроксильні групи на кільці A приєднані відповідно до вуглецевих атомів, які розташовані поруч один з одним; і n являє собою ціле число від 0 до 2.

Переважні варіанти здійснення групи формули:



де

A являє собою бензольне кільце, моноциклічний гетероцикл або конденсований гетероцикл, відповідно, визначені в описі винаходу;

кожен R^4 являє собою незалежно водень, галоген, оксо, -OH, -CN, -NO₂, -O-C(=O)-R⁹, -C(=O)-R⁹, -C(=O)-OH, -C(=O)-OR⁹, -OR⁹, -NR⁹R⁹, -SO₂R⁹, -SR⁹, -NR⁹-C(=O)-R⁹, нижчий алкіл, галоген(нижчий) алкіл, циклоалкіл, арил, або гетероарил; кожен R⁹ являє собою незалежно нижчий алкіл або галоген(нижчий)алкіл; n являє собою ціле число від 0 до 2; за умови, що дві гідроксильні групи на кільці A приєднані відповідно до вуглецевих атомів, які розташовані поруч один з одним.

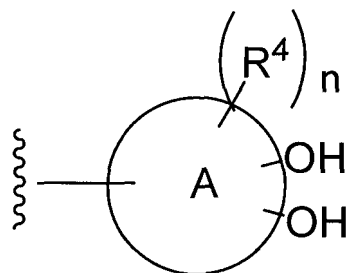
Переважні приклади кільця A включають бензол, 5-7-членний моноциклічний гетероцикл, 8-12-членний конденсований гетероцикл, визначувані в описі винаходу.

Переважні приклади 5-7-членного моноциклічного гетероциклу кільця A включають кільце, що має від 1 до 3 атомів азоту, більш переважно, один атом азоту.

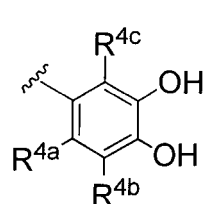
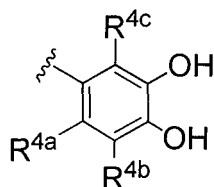
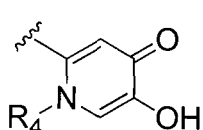
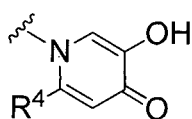
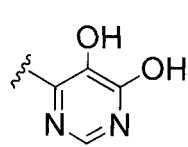
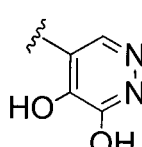
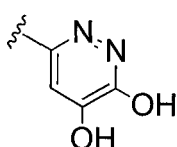
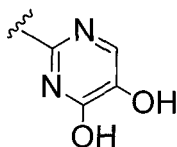
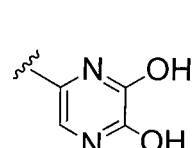
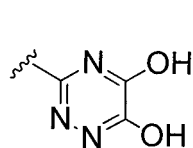
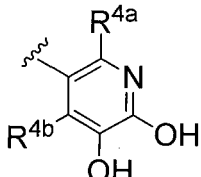
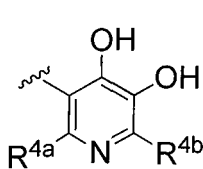
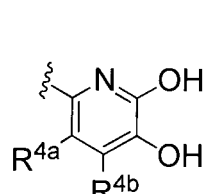
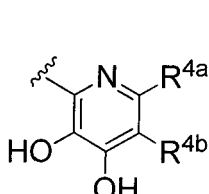
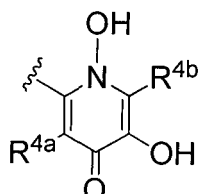
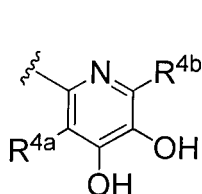
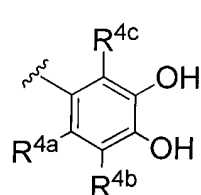
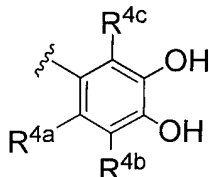
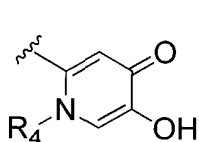
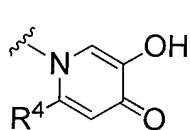
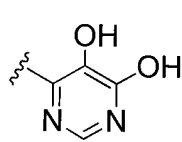
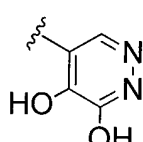
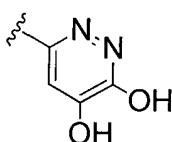
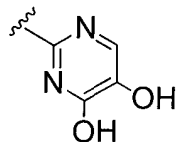
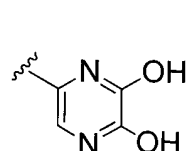
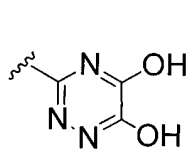
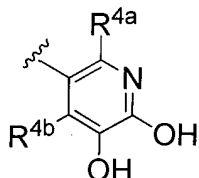
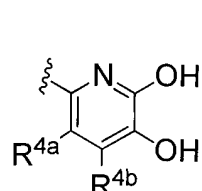
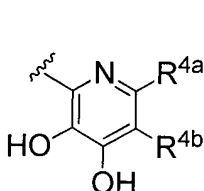
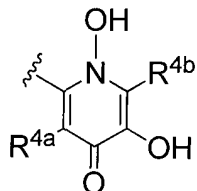
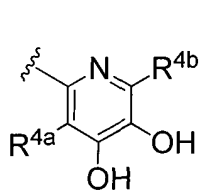
Переважні приклади 8-12-членного конденсованого гетероциклу кільця A включають кільце, що має від 1 до 4 атомів азоту, більш переважно, один або два атоми азоту.

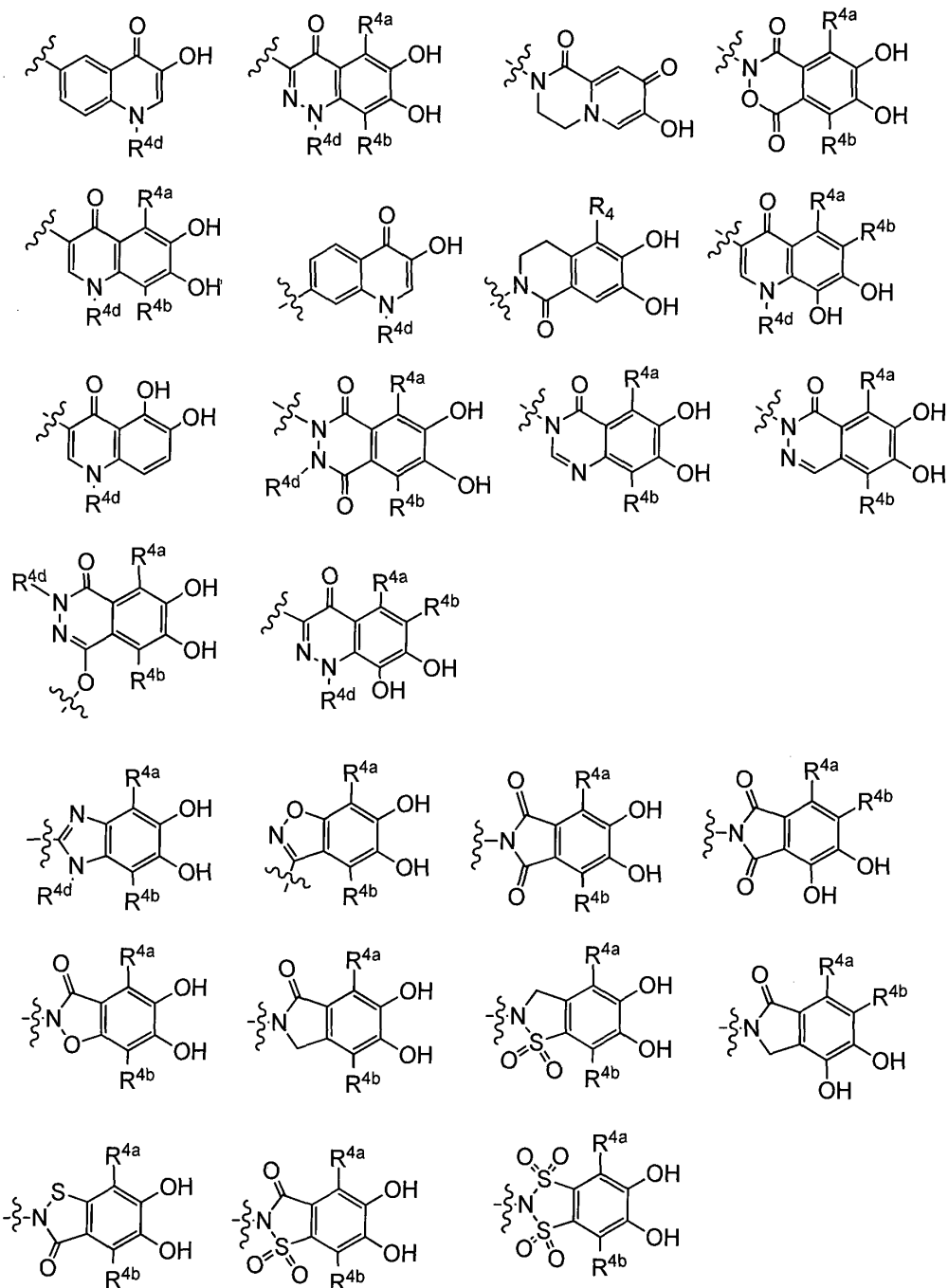
Більш переважні приклади кільця A включають бензол, 5-6-членний моноциклічний гетероцикл, що має один атом азоту, і 9-10-членний конденсований гетероцикл, що має один або два атоми азоту.

Переважні приклади групи формули:

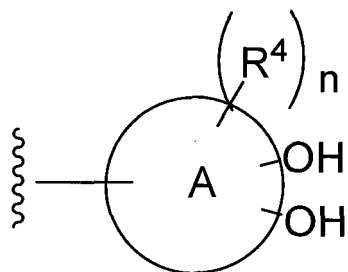


включають формули, показані нижче

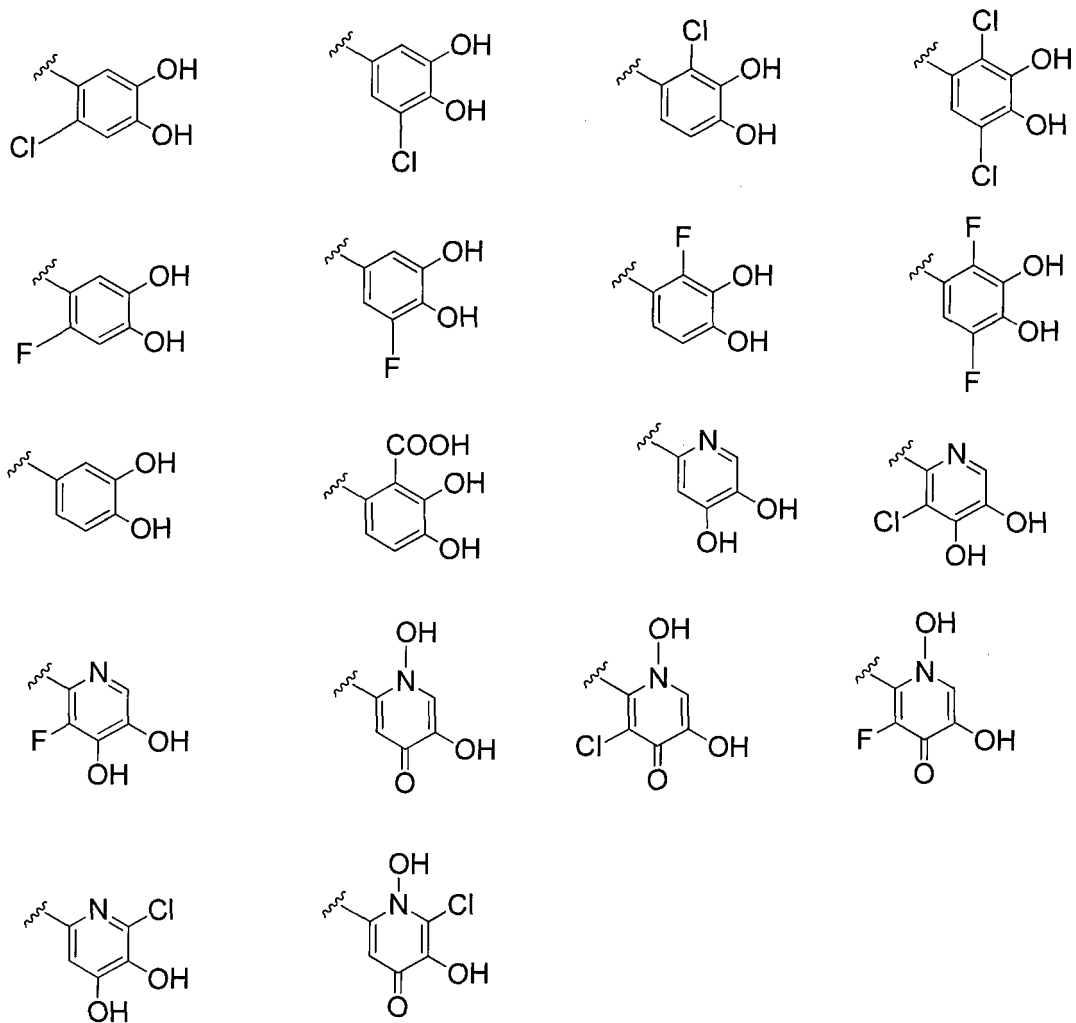


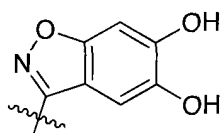
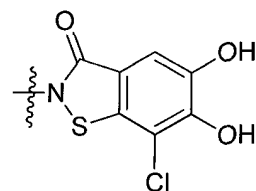
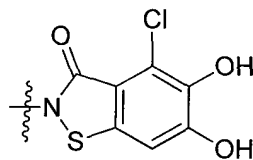
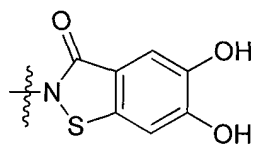
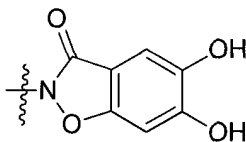
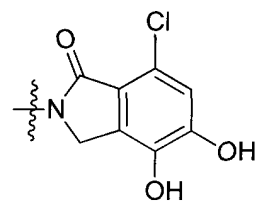
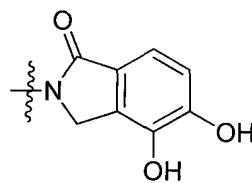
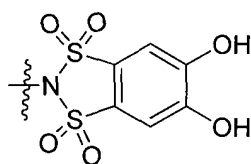
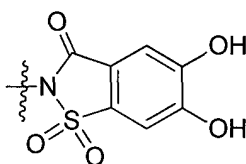
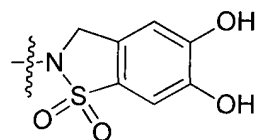
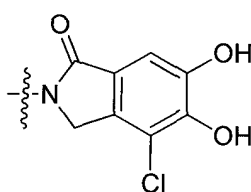
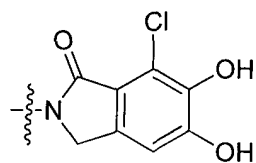
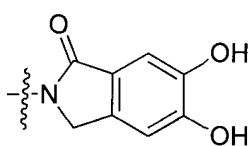
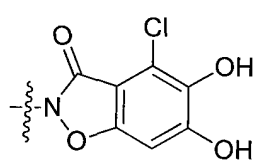
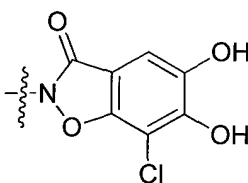
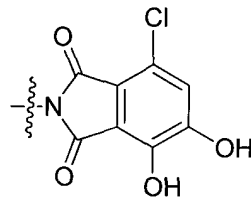
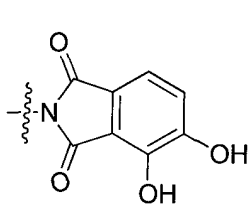
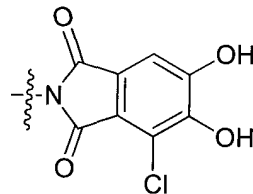
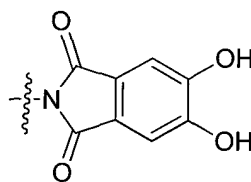
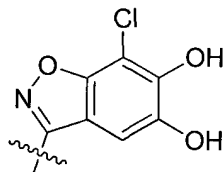
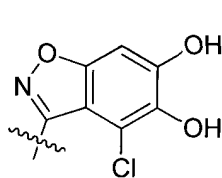
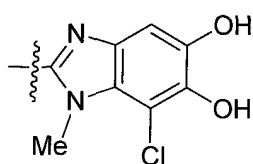
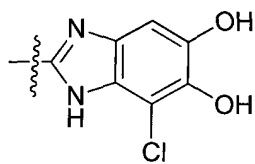
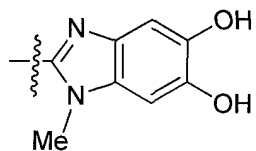
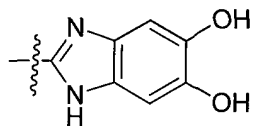


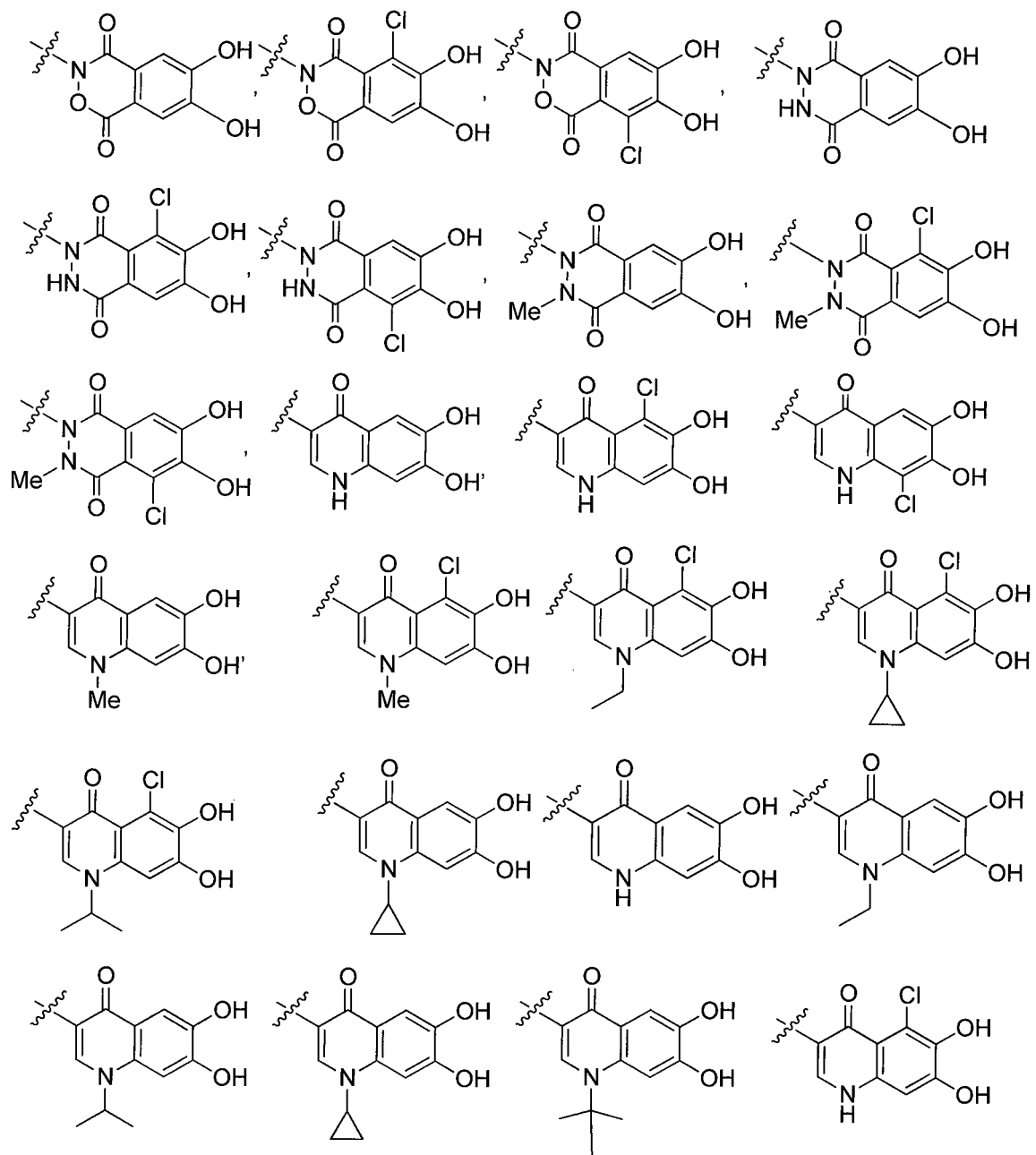
де
кожен R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} і R^{4d} являє собою незалежно водень, галоген, $-OH$, $-CN$, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-OR^9$, $-OR^9$, необов'язково заміщений нижчий алкіл або необов'язково заміщений циклоалкіл;
 R^9 являє собою незалежно нижчий алкіл або галоген(нижчий)алкіл;
 R^6 являє собою водень, або необов'язково заміщений нижчий алкіл.
Більш переважні приклади групи формули:

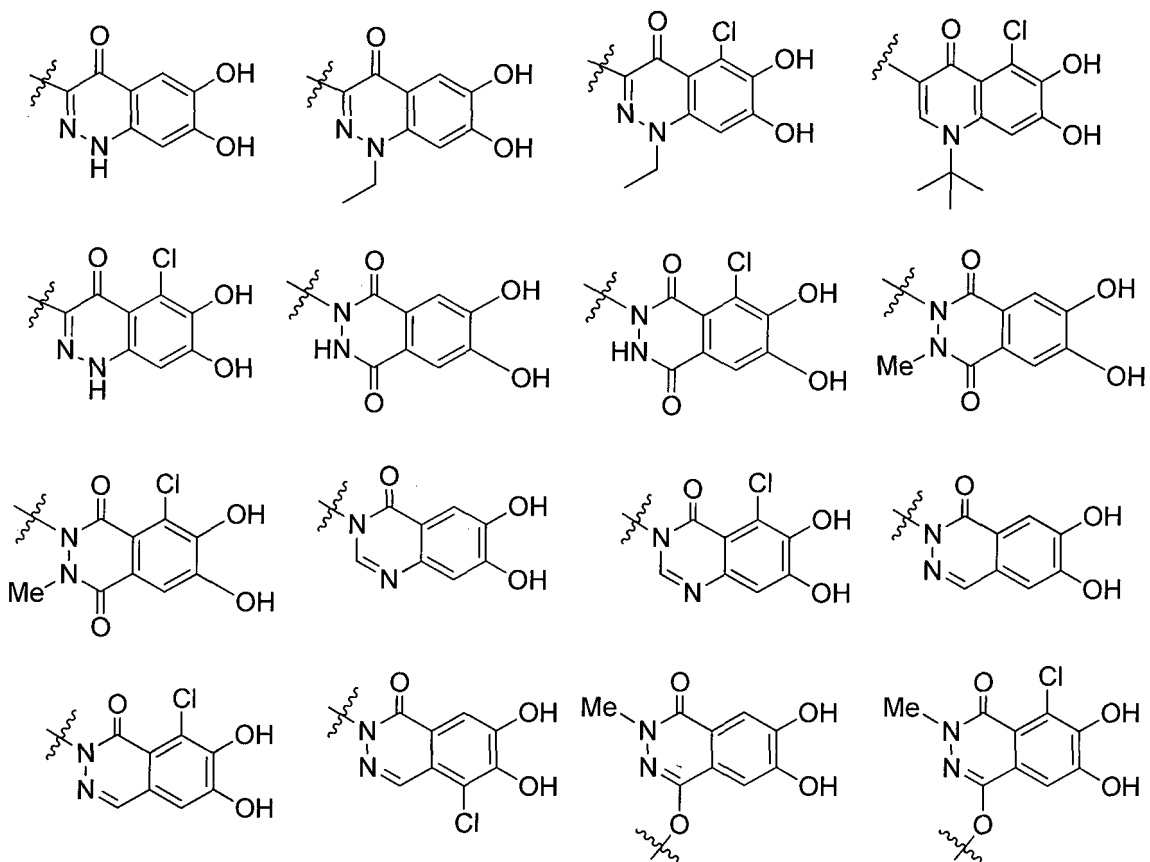


включають формули, показані нижче

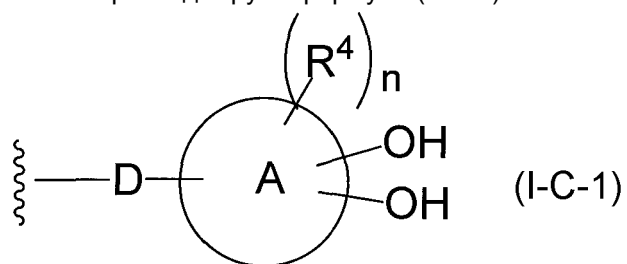




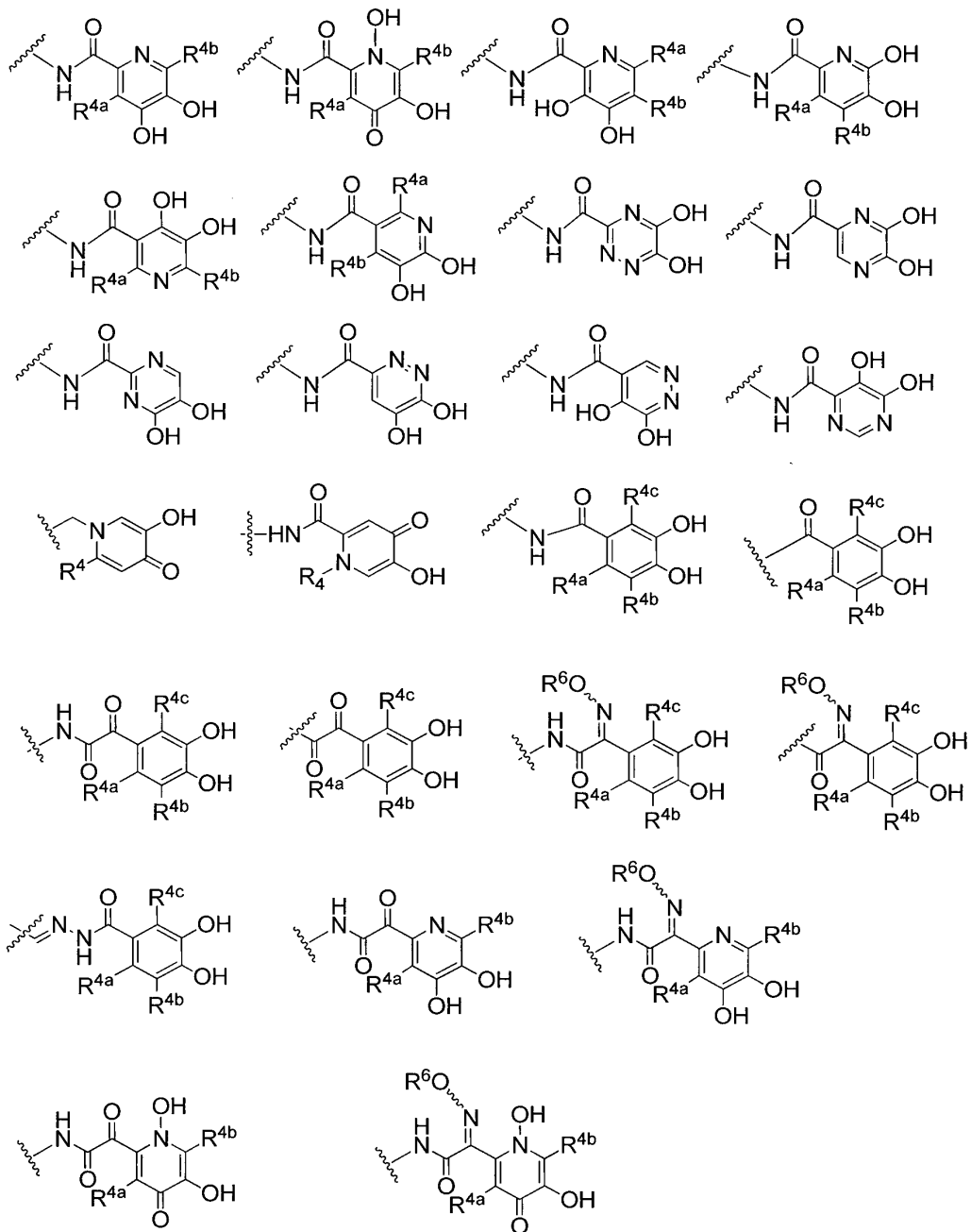


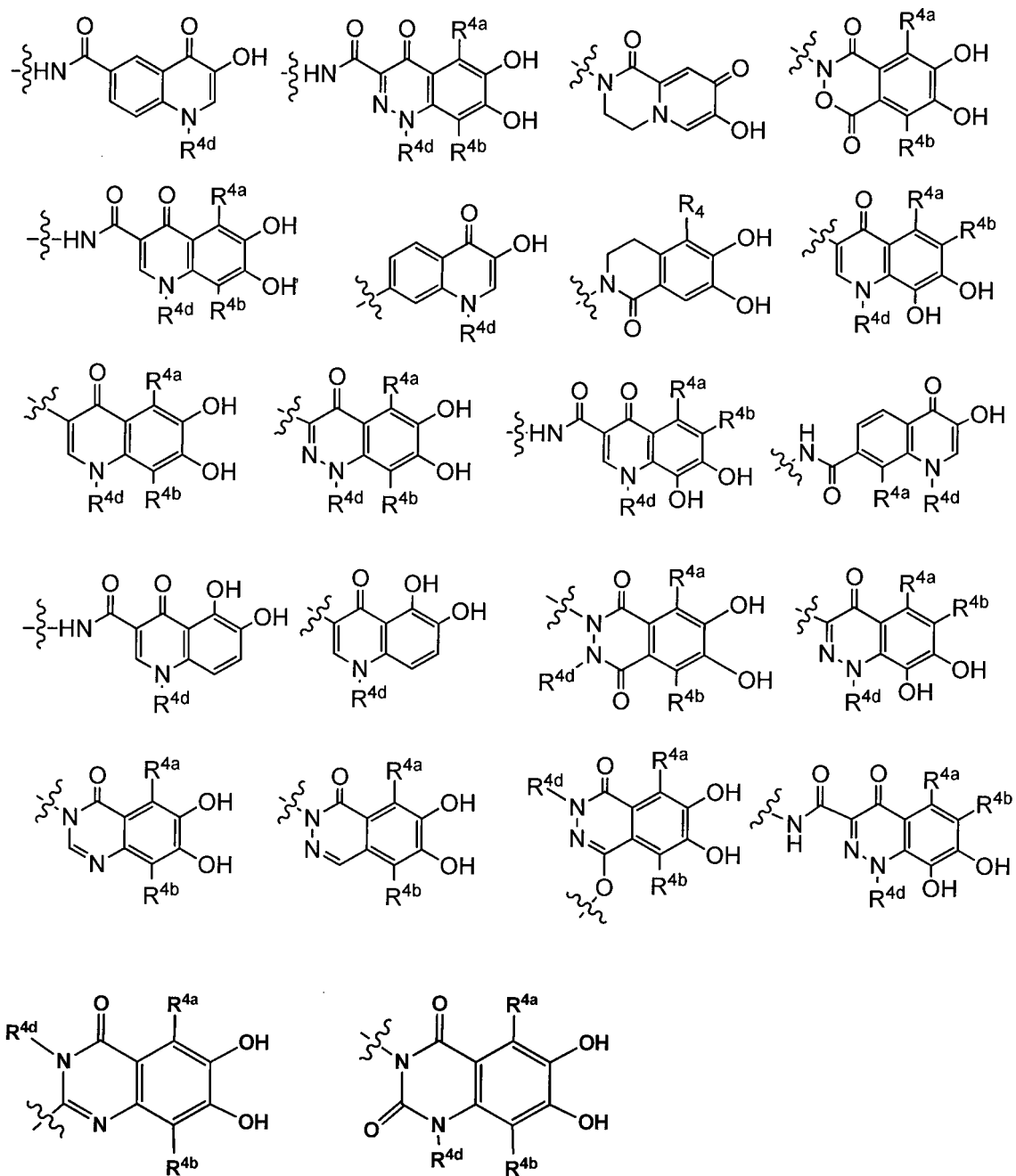


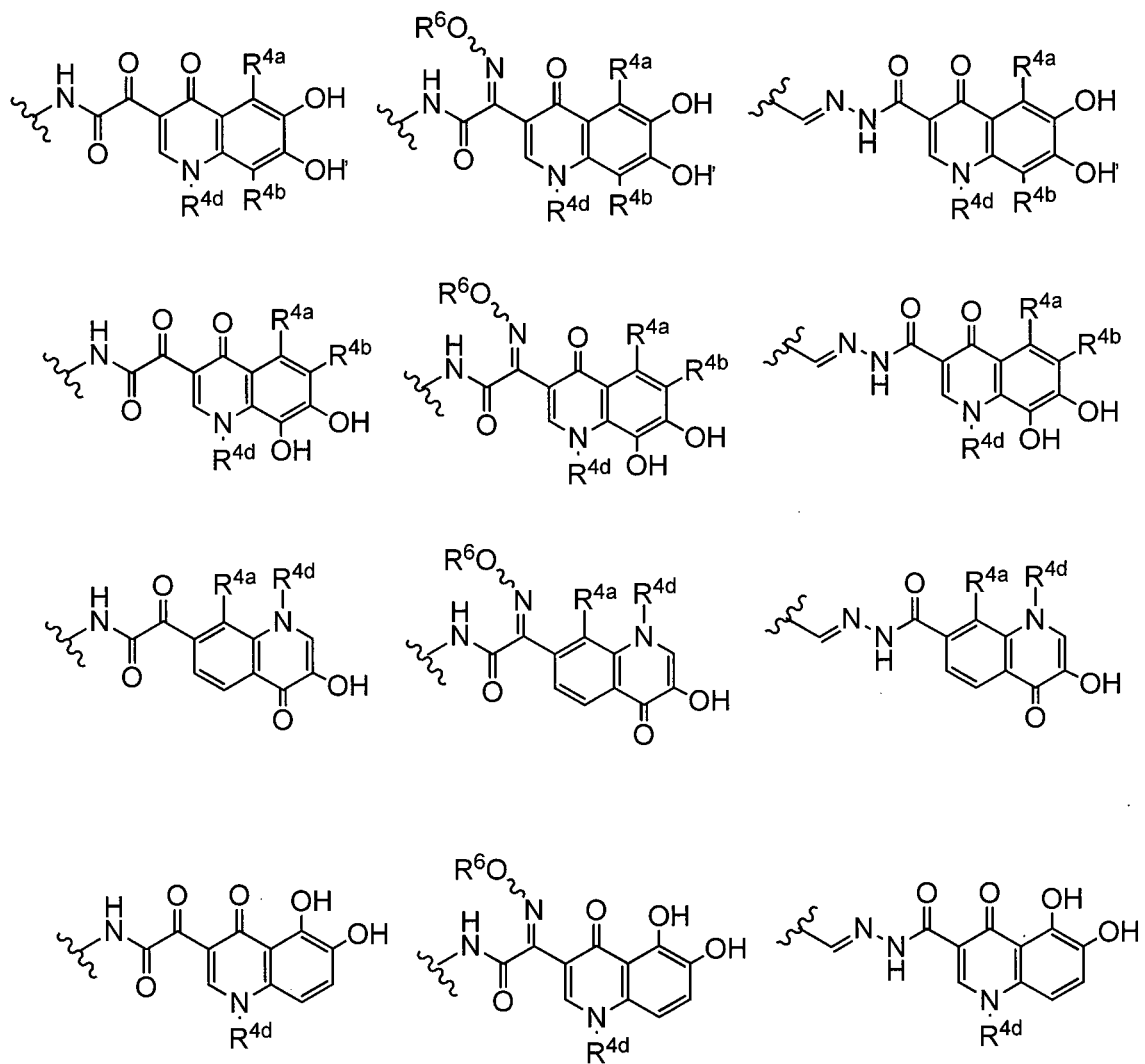
де Me представляє метильну групу.
 Переважні приклади групи формули (1-C-1):

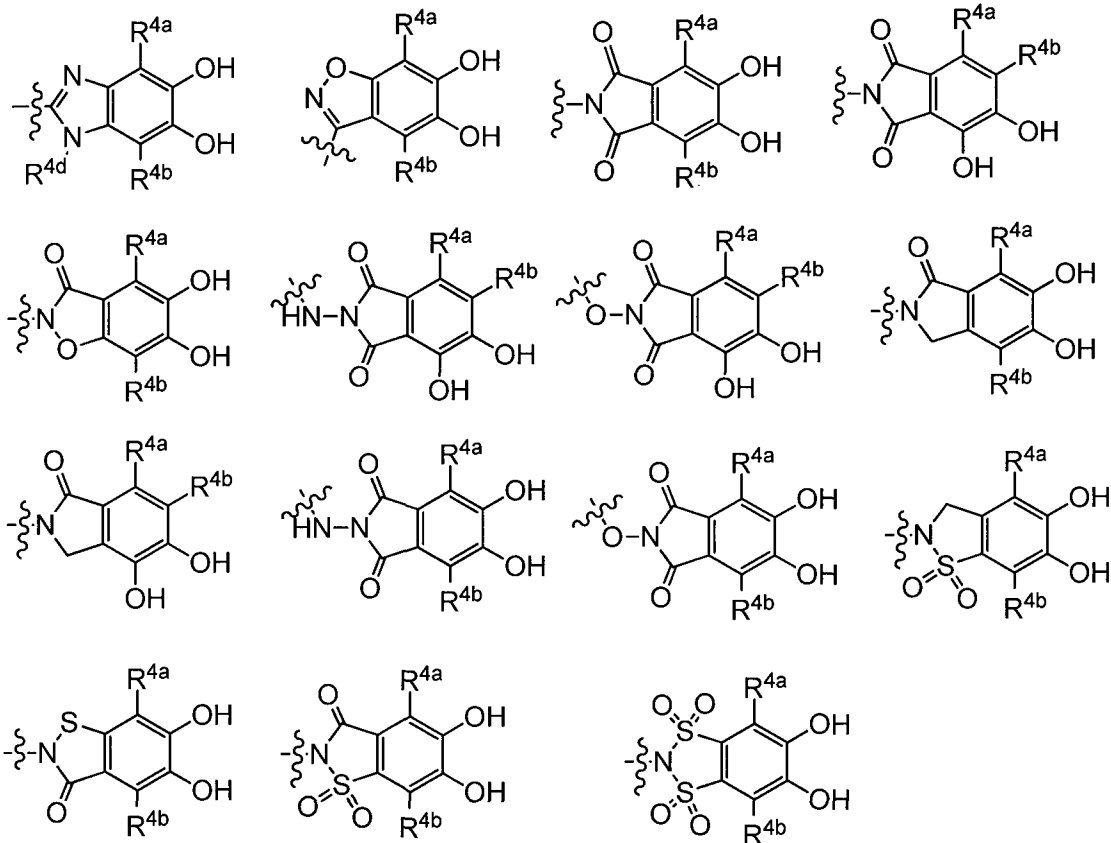


включають формули, показані нижче:





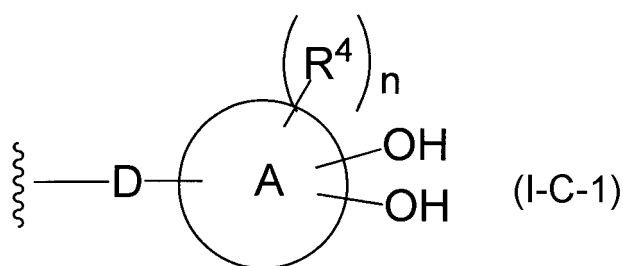




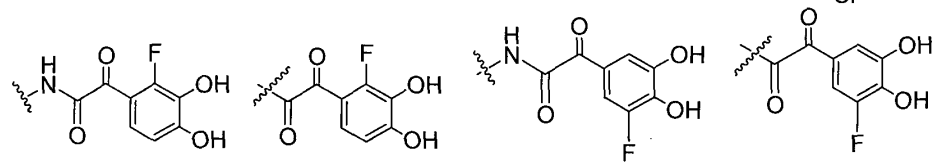
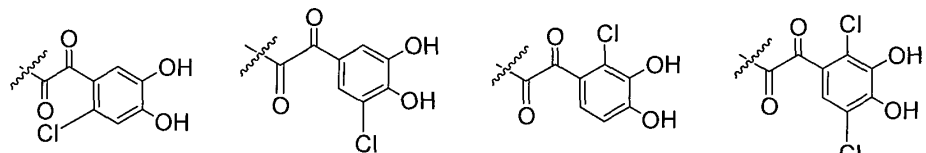
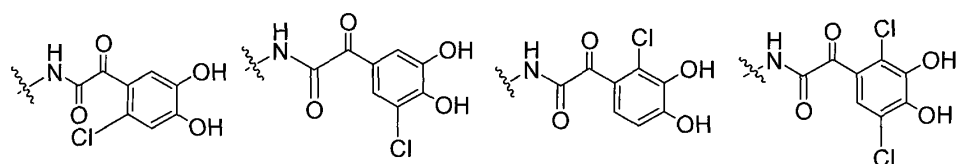
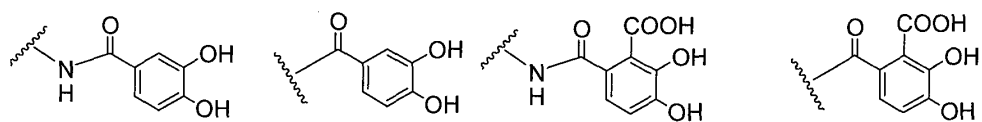
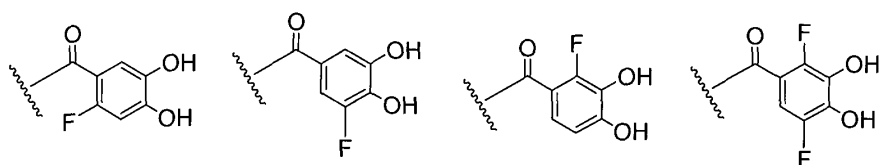
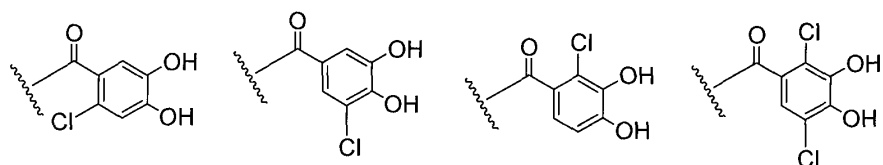
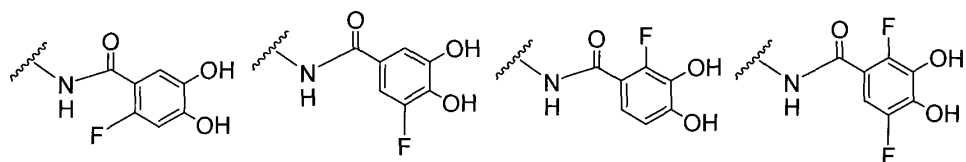
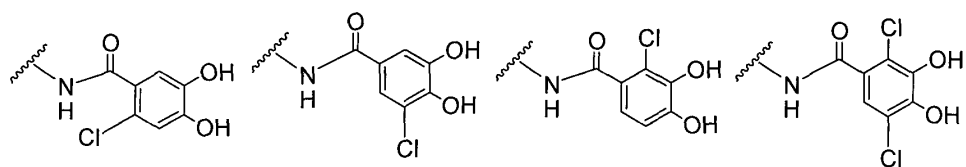
де
кожен R^{4a} , R^b , R^{4c} і R^{4d} являє собою незалежно водень, галоген, $-OH$, $-CN$, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)-OR^9$, $-OR^9$, необов'язково заміщений нижчий алкіл або необов'язково заміщений циклоалкіл;
 R^9 являє собою незалежно нижчий алкіл або галоген(нижчий)алкіл;
 R^6 являє собою водень або необов'язково заміщений нижчий алкіл;
хвиляста лінія означає, що зв'язок розташований в цис- або транс-конфігурації або в суміші конфігурацій.

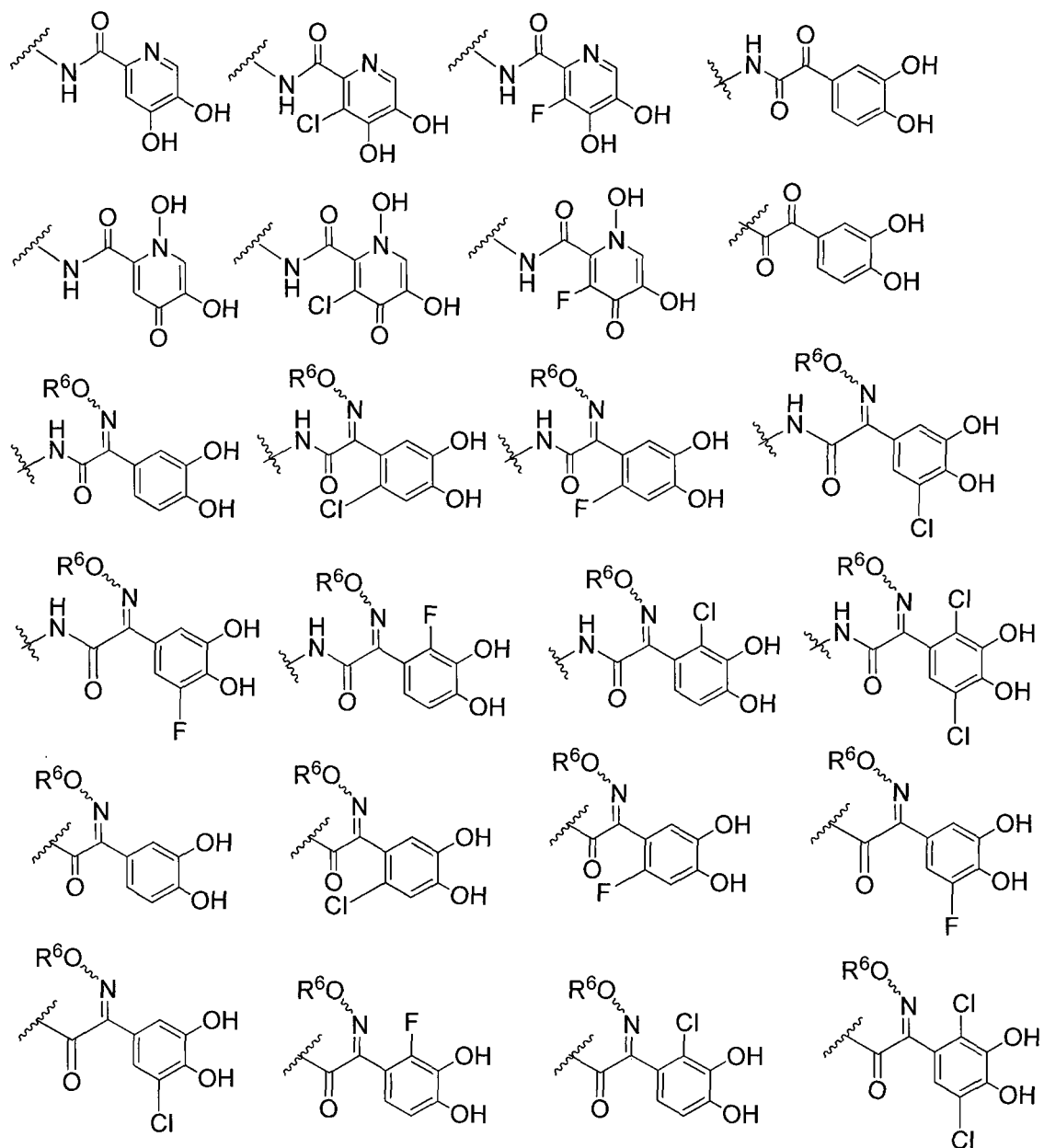
Приклади R^{4a} , R^b , R^{4c} і R^{4d} включають водень, хлор, фтор, бром, ціано, гідрокси, карбокси, ацетил, метокси, етокси, трифторметил і інші подібні групи. Переважно, щоб кожен R^{4a} , R^b , R^{4c} і R^{4d} був незалежно воднем, гідрокси, карбокси, метокси, фтор, трифторметил або хлор.

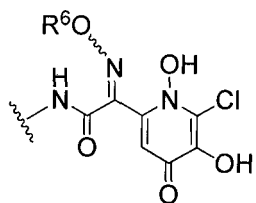
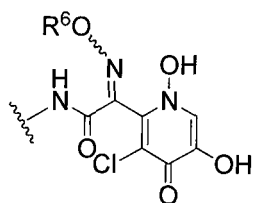
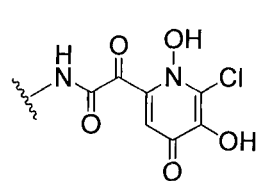
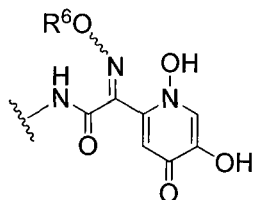
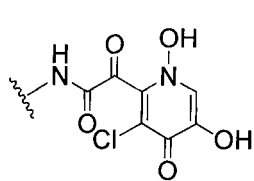
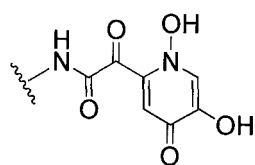
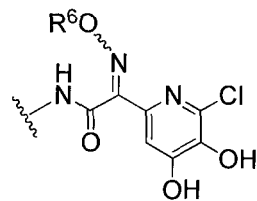
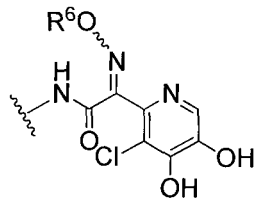
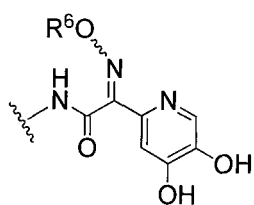
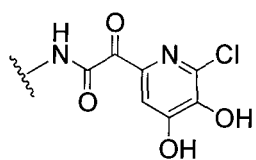
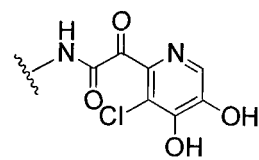
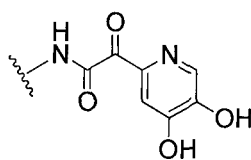
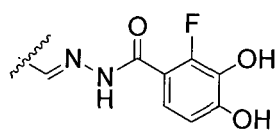
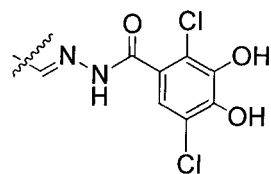
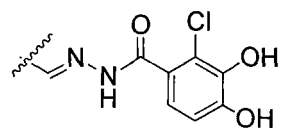
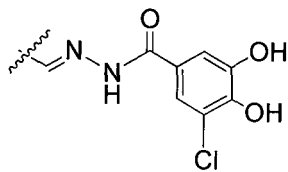
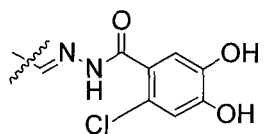
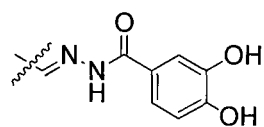
Більш переважні приклади групи формули (1-C-I):

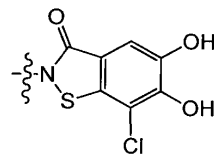
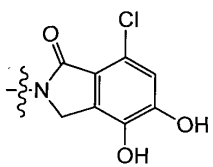
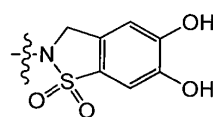
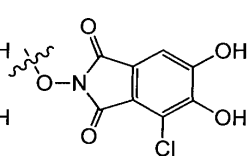
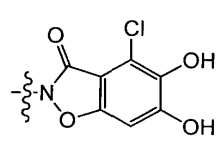
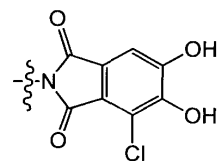
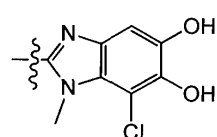


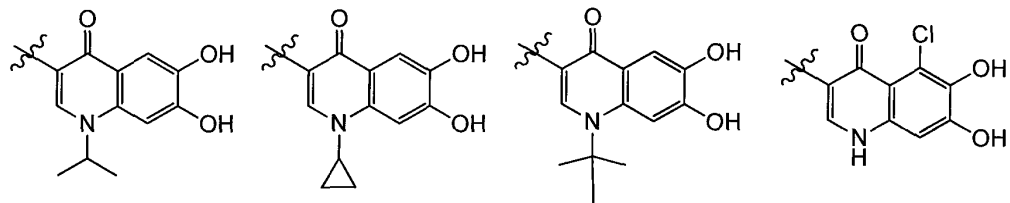
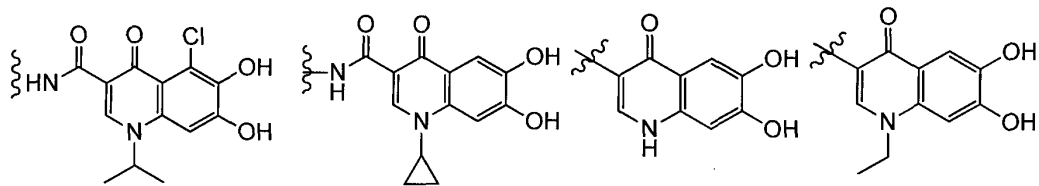
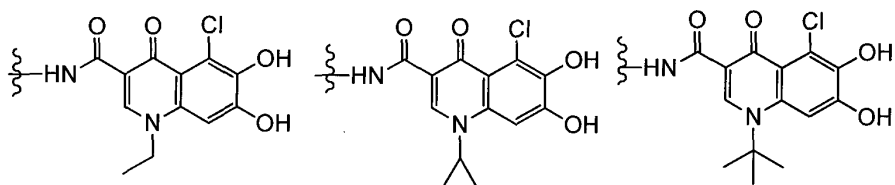
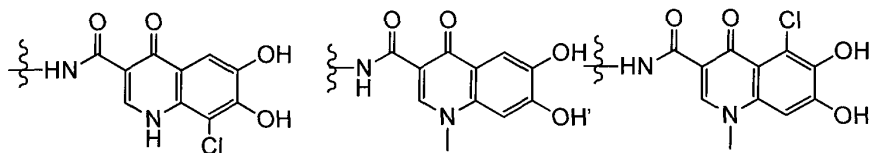
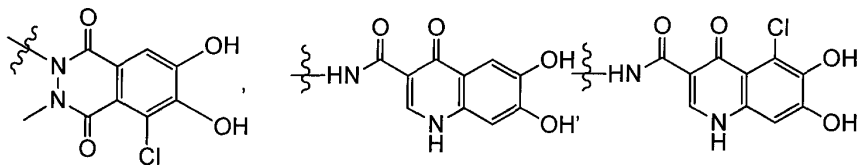
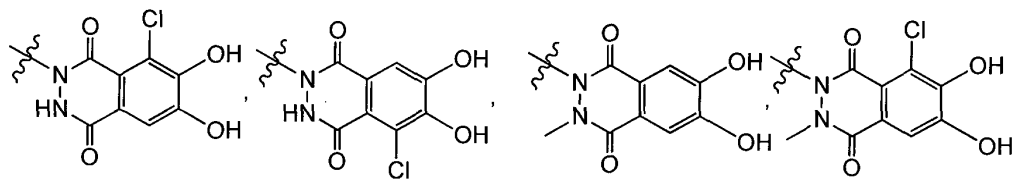
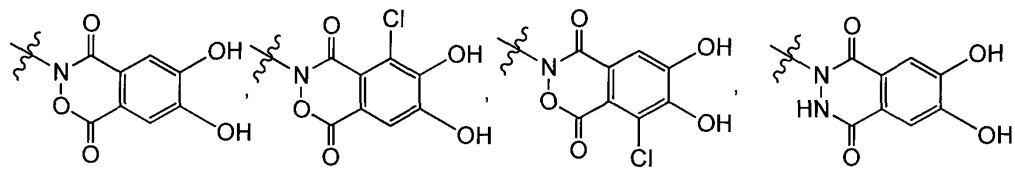
включають формули, показані нижче:

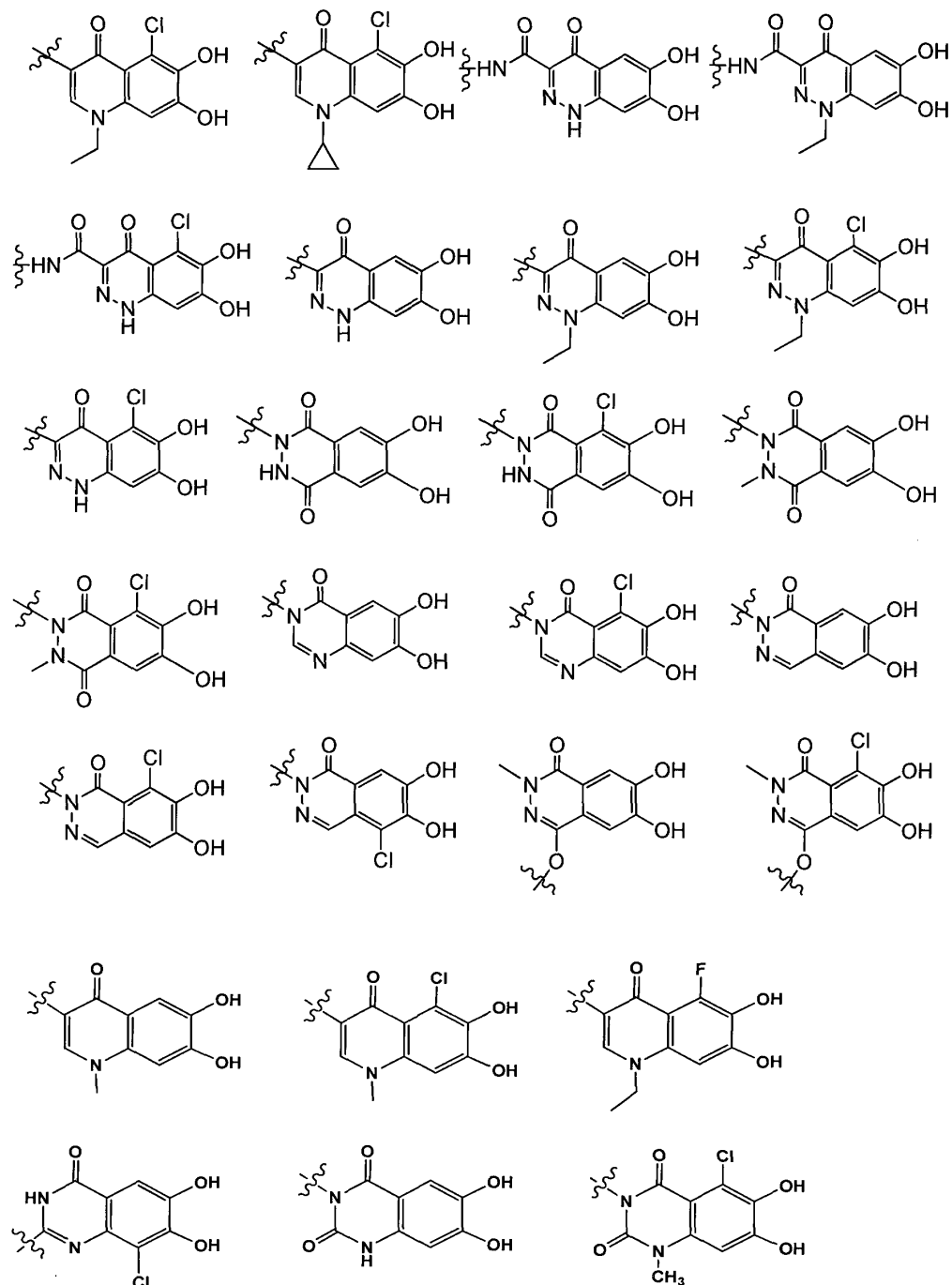






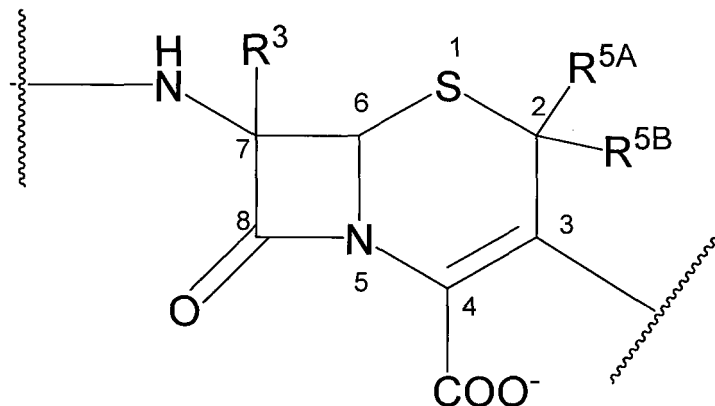




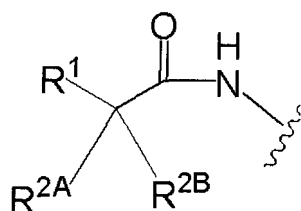


де R^6 являє собою водень, метил, етил, третбутил, карбоксиметил, 2-карбоксипропан-2-іл або 1-карбоксіетил, хвиляста лінія означає, що зв'язок розташований в цис- або транс-конфігурації або в суміші конфігурацій.

Номенклатура положення заміщення на скелеті цефему формули (I) є наступною. Використовувані у винаході 3-бічний ланцюг, 4-бічний ланцюг і 7-бічний ланцюг відповідно відносяться до груп, приєднаних в 3-положенні, 4-положенні 7-положенні скелету цефему.



Переважно, щоб ефіри формули (I) включали ефіри в 7-бічному ланцюзі. Ефіри на карбоксильній групі на 7-бічному ланцюзі включають сполуки, в яких етерифікована будь-яка карбоксильна група необов'язково заміщеного аміно, необов'язково заміщеного аміносурфону, карбоксилу, необов'язково заміщеного (нижчий)алкілоксикарбонілу, необов'язково заміщеного карбамоїлу, заміщеного карбонілокси або інших подібних груп на кінці R^1 , R^{2A} або R^{2B} , показаних у формулі:



де кожен символ визначений вище. Наприклад, у випадку карбоксилу ($-COOH$), такі ефіри представлені структурною формулою $-COOR^a$, де R^a являє собою ефірний залишок, такий як карбоксил-захисна група або інші подібні групи. Такі ефіри включають ефіри, які легко метаболізуються в організмі з утворенням карбоксильної форми.

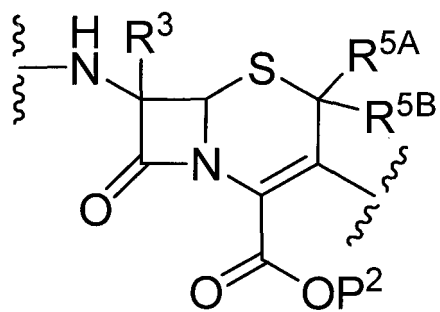
Згадані вище захисні групи для карбоксилу або інші подібні групи можуть являти собою будь-яку групу, за умови, що вона може здійснювати захист і/або може бути видалена за допомогою методу, описаного в монографії *Protective Groups in Organic Synthesis*, written by T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991) чи в іншій подібній публікації. Приклади таких захисних груп включають нижчий алкіл (наприклад, метил, етил, третбутил), (нижчий)алкілкарбонілоксиметил (наприклад, півалоїл), необов'язково заміщений аралкіл (наприклад, бензил, бензгідріл, фенетил, п-метоксибензил, п-нітробензил), силільні групи (третбутилдиметилсиліл, дифеніл(третбутил)силіл) і інші подібні групи.

Аміно-захисні сполуки на аміно на 7-бічному ланцюзі формули (I) відносяться до структур, в яких був здійснений захист аміно на кільці (наприклад, на тіазолі, тіадіазолі).

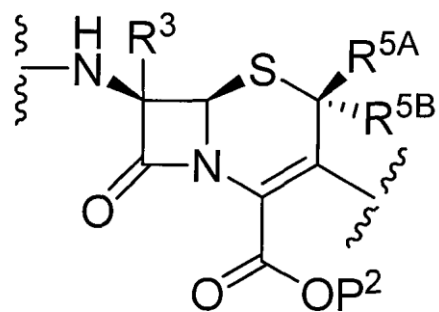
Аміно-захисна група представлена формулою $-NHR^c$, де R^c представляє захисну групу для аміно. Такі захисні групи для аміно включають групи, які легко метаболізуються в організмі з утворенням аміно. Згадані вище захисні групи для аміно можуть бути будь-якою групою, за умови, що вона може здійснювати захист і/або може бути видалена за допомогою методу, описаного в монографії *Protective Groups in Organic Synthesis*, written by T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991) чи в іншій подібній публікації. Приклади таких захисних груп включають (нижчий)алкоксикарбоніл (наприклад, третбутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, п-нітробензилокси-карбоніл), необов'язково заміщений аралканойл (наприклад, бензоїл, п-нітробензоїл), ацил (наприклад, форміл, хлорацетил) і інші подібні групи.

Сполука (I) даного винаходу не обмежується конкретними ізомерами, і включає будь-які можливі ізомери (наприклад, кето-енольний ізомер, імін-енамінний ізомер, діастереоізомер, геометричний ізомер, оптичний ізомер, ротамер і інші ізомери), рацемати і їх суміш.

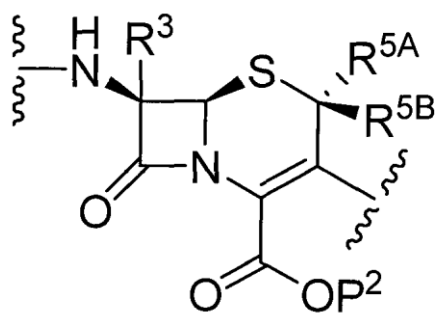
Наприклад, формула (I):



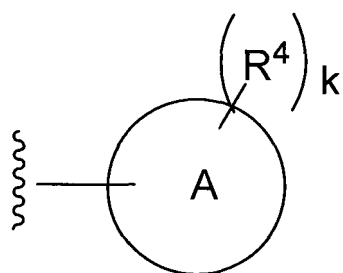
включає



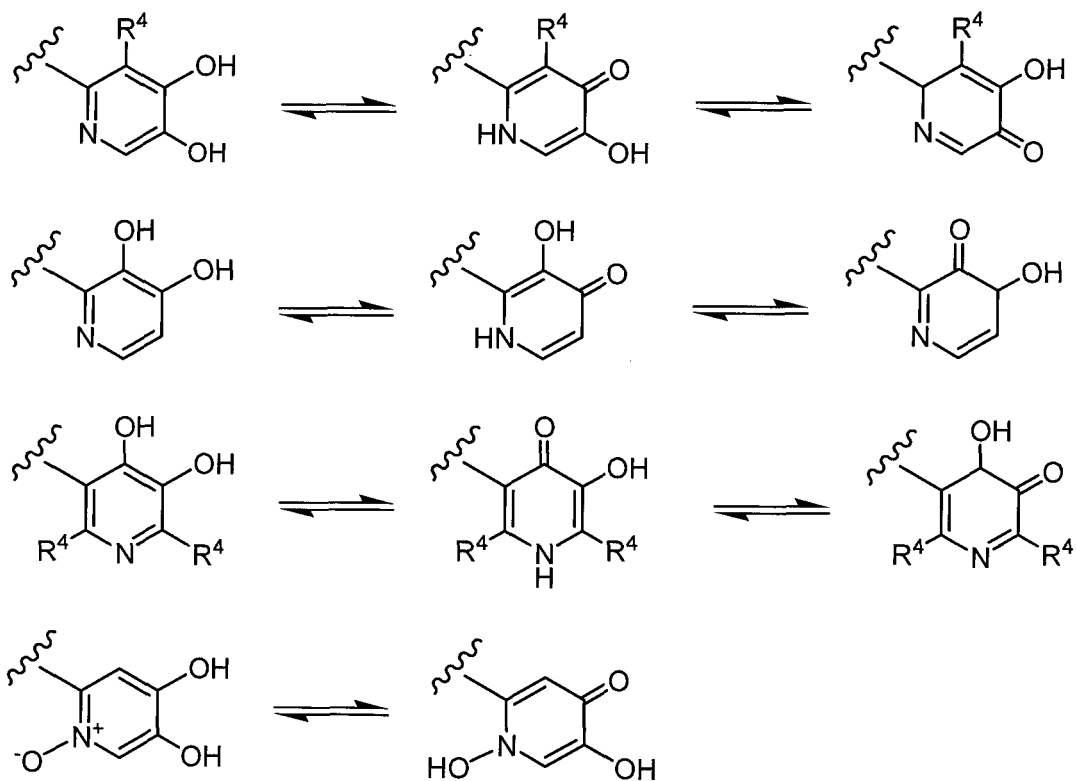
та



Наприклад, формула:

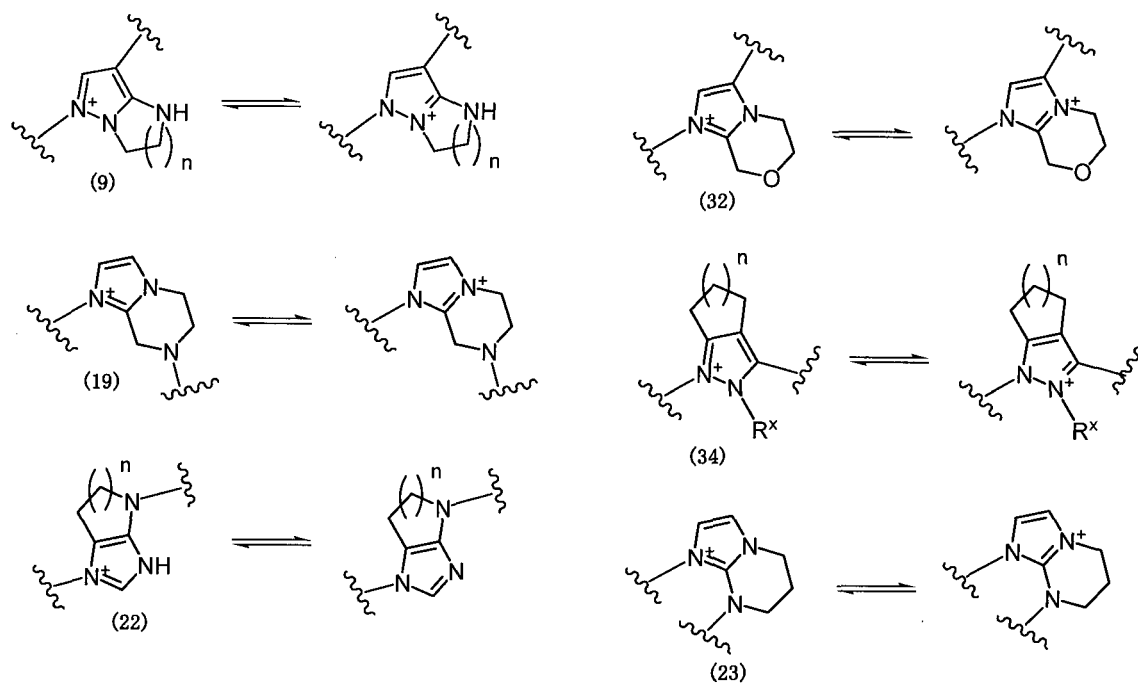


де кожен символ визначений вище, включає наступні резонансні структури:



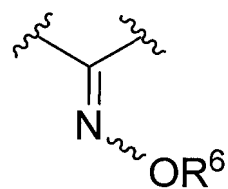
де R^4 визначений вище.

Крім того, група "E" у формулі (I), включає, наприклад, наступні резонансні структури:

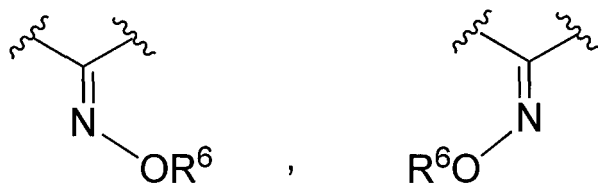


де кожен символ визначений вище.

Наприклад, формула:



де R⁶ визначений вище;
включає



і їх суміш.

Щонайменше, один атом водню, атом вуглецю і/або інший атом може бути замінений на ізотоп вказаного атома водню, атома вуглецю і/або іншого атома. Приклади такого ізотопу включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, сірки, фтору, йоду і хлору, такі як ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ¹²³I і ³⁶Cl. Сполуки формули (I) включають сполуки, що мають атом, замінений на такий ізотоп. Таку сполуку з ізотопом застосовують в якості фармацевтичного препарату, і така сполука включає усі мічені радіоактивним ізотопом сполуки формули (I). Крім того, даний винахід включає будь-який метод введення радіоактивної мітки для отримання такої міченої радіоактивним ізотопом сполуки, і отриману таким чином сполуку застосовують в дослідженнях метаболічної фармакокінетики, в дослідженнях зв'язування і/або в якості діагностичного інструменту.

Мічена радіоактивним ізотопом сполука формули (I) може бути приготована добре відомим в техніці методом. Наприклад, тритій може бути введений в конкретну сполуку формули (I) шляхом каталітичного дегалогенування з використанням тритію для отримання міченої тритієм сполуки формули (I). Цей метод включає реакцію попередника, яким є відповідним чином галогенована сполука формули (I), з газоподібним тритієм у присутності відповідного каталізатора, такого як Pd/C, в присутності або відсутності основи. Що стосується іншого методу отримання міченої тритієм сполуки, то дивіться монографію *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987)*. ¹⁴C-мічена сполука може бути отримана шляхом використання вихідного матеріалу, що містить ¹⁴C.

Солі сполуки формули (I) включають солі, утворені з неорганічною або органічною кислотою карбоксильною групою в 7-бічному ланцюзі і/або аміногрупою в 7-бічному ланцюзі; і солі, утворені з противіаніоном фрагмента четвертинного аміну в 3-бічному ланцюзі.

Фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (I) включають, наприклад, солі, утворені з лужним металом (наприклад, літієм, натрієм, калієм і іншими лужними металами), лужноземельним металом (наприклад, кальцієм, барієм, магнієм і іншими лужноземельними металами), перехідним металом (наприклад, цинком, залізом і іншими перехідними металами), аміаком, органічною основою (наприклад, триметиламіном, триетиламіном, дициклогексиламіном, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, меглуміном, діетаноламіном, етилендіаміном, піридином, піколіном, хіноліном і іншими органічними основами) і амінокислотою, або солі, утворені з неорганічною кислотою (наприклад, хлористоводневою кислотою, сірчаною кислотою, азотною кислотою, вугільною кислотою, бромистоводневою кислотою, фосфорною кислотою, йодистоводневою кислотою і іншими неорганічними кислотами) і органічною кислотою (наприклад, мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, пропіоною кислотою, трифтороцтовою кислотою, лимонною кислотою, молочною кислотою, винною кислотою, щавлевою кислотою, малеїною кислотою, фумаровою кислотою, мигдалевою кислотою, глутаровою кислотою, яблучною кислотою, бензойною кислотою, фталевою кислотою, аскорбіною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою, метансульфоною кислотою, етансульфоною кислотою і іншими органічними кислотами, зокрема, солі, утворені з хлористоводневою кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою, винною кислотою, метансульфоною кислотою. Ці солі можуть бути отримані традиційним методом.

Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі можуть утворювати сольват (наприклад, гідрат) і/або кристалічні поліморфи, і даний винахід також включає такі сольвати і кристалічні поліморфи. У такому "сольваті" будь-яке число молекул розчинника (наприклад, молекул води або інших розчинників) може бути скоординовано із сполукою формули (I). Коли сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль піддається впливу оточуючого середовища, вона може абсорбувати вологу з приєднанням абсорбованої води або утворенням гідрата. Крім того, кристалічний поліморф сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі може бути отриманий шляхом перекристалізації.

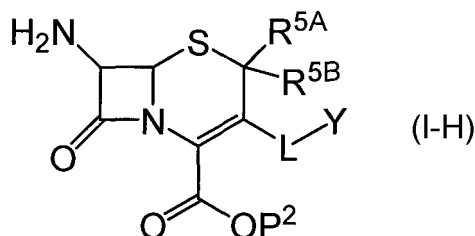
Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль може утворювати проліки, і даний винахід включає такі проліки. Проліки являють собою похідні сполук винаходу, що мають групу, яка хімічно або метаболічно руйнується, які перетворюються в фармакологічно активні сполуки в результаті сольволізу або за фізіологічної умови *in vivo*. Проліки включають сполуки, які можуть бути трансформовані в сполуку формули (I) в результаті ферментативного окислення, відновлення або

гідролізу за фізіологічної умови *in vivo*, або трансформовані в сполуку формули (I) в результаті гідролізу під впливом кислоти шлункового соку або інших речовин. Методи вибору і отримання відповідних похідних проліків можна знайти, наприклад, в монографії Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985.

Проліки можуть бути самі по собі активними сполуками.

Коли сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль має гідроксил, в якості проліків можуть бути приготовані ацилокси-похідні або сульфонілокси-похідні. Наприклад, така сполука, що має гідроксил, може бути піддана реакції з відповідними ацилгалогенідом, ангідридом кислоти або відповідним сульфонілхлоридом, сульфоніл ангідратом, змішаним ангідратом і іншими подібними сполуками, або може бути піддана реакції з використанням реагенту реакції поєднання, такого як, наприклад, реагенти, що мають $\text{CH}_3\text{COO}-$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$, трет-BuCOO-, $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$, $\text{PhCOO}-$, (m-NaOOCPh) $\text{COO}-$, $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$, CH_3SO_3- , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$, CF_3SO_3- , CH_2FSO_3- , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$, p- $\text{CH}_3\text{-O-PhSO}_3-$, PhSO_3- , p- $\text{CH}_3\text{PhSO}_3-$.

Для синтезу сполуки формули (I), переважною в якості проміжної сполуки є сполука формули (I-H):



або її фармацевтично прийнятна сіль

де

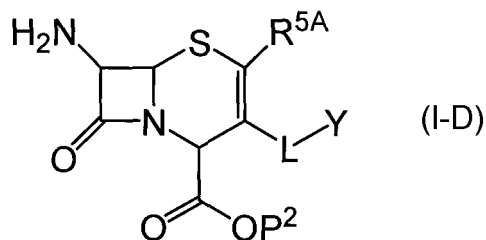
Y являє собою групу, що йде; P^2 являє собою захисну групу;

R^{5A} , R^{5B} і L визначені вище.

Сполука формули (I-H) або її сіль є переважною в якості проміжної сполуки, коли P^2 являє собою бензгидрильну групу, p-метоксибензильну групу, тритильну групу, 2,6-диметоксибензильну групу, метоксиметильну групу, бензилоксиметильну групу або 2-(три-метилсиліл)етоксиметильну групу.

Сполука формули (I-H) або її сіль є переважною в якості проміжної сполуки, коли R^{5A} являє собою метил і R^{5B} являє собою водень.

Для синтезу сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, переважною в якості проміжної сполуки є сполука формули (I-I):



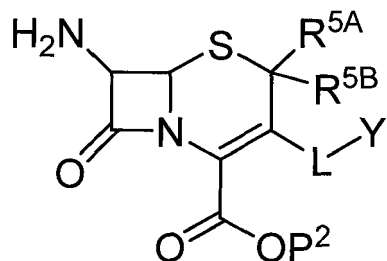
або її сіль,

де

Y являє собою групу, що йде; P^2 являє собою захисну групу;

R^{5A} і L визначені вище.

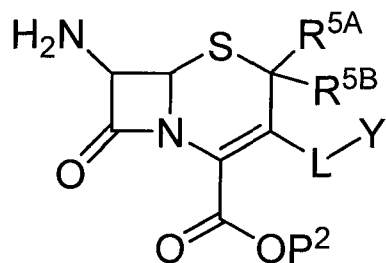
Для синтезу сполуки формули (I), переважним в якості проміжної сполуки є сполука формули:



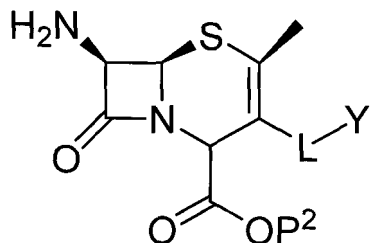
або її фармацевтично прийнятна сіль, де Y являє собою групу, що йде; P^2 являє собою захисну групу; R^{5A} , R^{5B} і L визначені вище. 7-аміно може взаємодіяти з противоіоном (Z^-) з утворенням солі ($-\text{NH}_3^+\text{Z}^-$).

Група, що йде, включає галоген (Cl, Br, I, F), ацетокси, метансульфонілокси, п-толуолсульфонілокси, трифторметан-сульфонілокси і інші групи.

Переважаючим прикладом сполуки формули:



де Y являє собою групу, що йде; P^2 являє собою захисну групу; R^{5A} , R^{5B} і L визначені вище, є сполука формули:



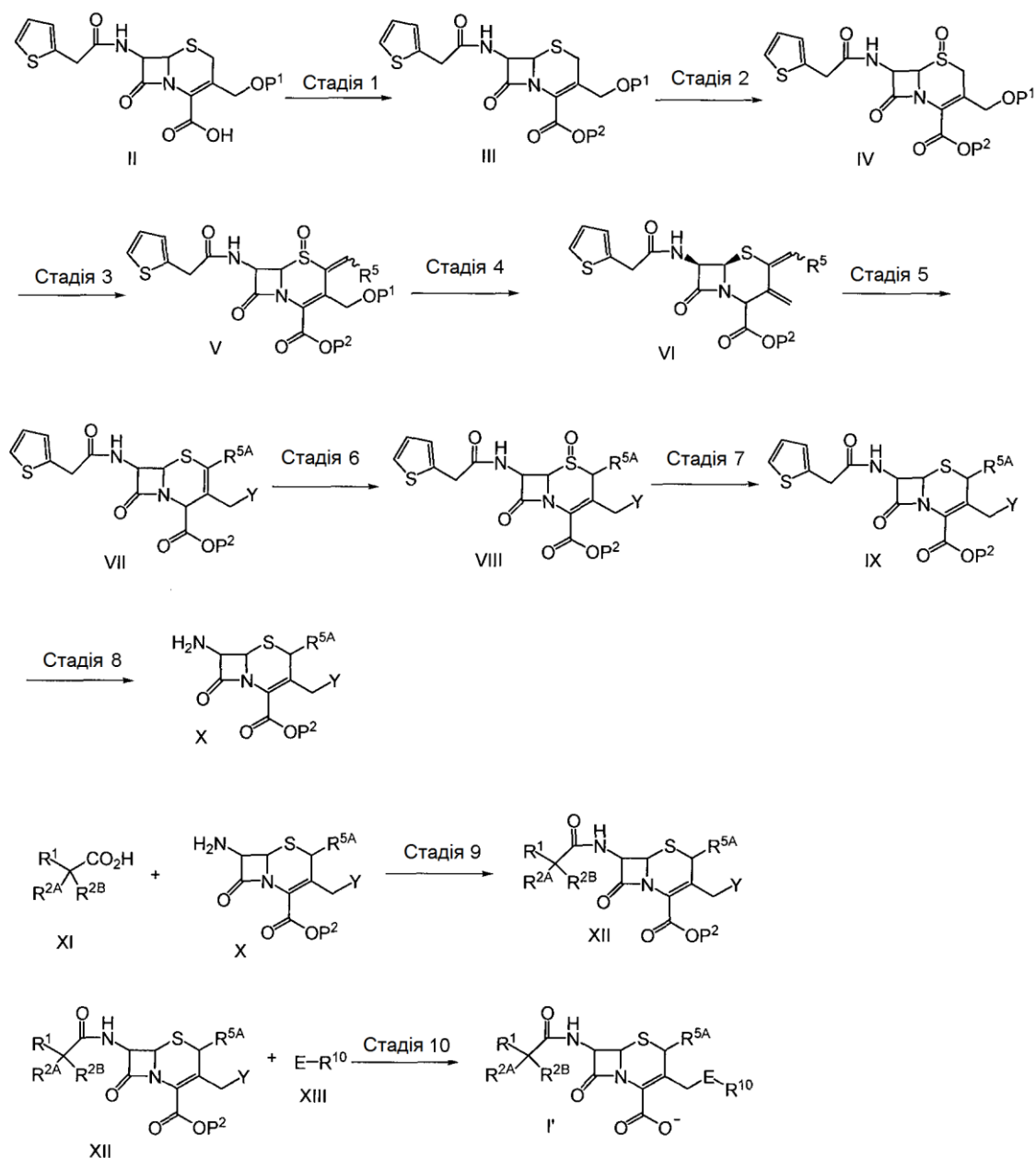
де Y являє собою групу, що йде; P^2 являє собою захисну групу; L визначений вище.

Як це описано в наступному розділі загального методу синтезу і в розділі прикладів, описана вище проміжна сполука реагує з фрагментами бічного ланцюга в 3-, 4- і 7-положеннях скелету цефему з утворенням сполуки формули (I). Приклади захисної групи " P^2 " включають захисні групи, описані в наступному розділі загального методу синтезу, і переважно, щоб вони являли собою бензгідріл, п-метоксибензил, тритил, 2,6-диметоксибензил, метоксиметил, бензилоксиметил або 2-(триметилсиліл)етоксиметил і інші подібні групи.

(Загальний метод синтезу)

На схемі 1 представлена загальна схема отримання сполук даного винаходу.

Схема 1



де P^1 і P^2 являють собою захисні групи; Y являє собою групу, що йде (наприклад, галоген (Cl, Br, I, F), метансульфонілокси, п-толуолсульфокси); R^5 являє собою водень або нижчий алкіл; інші символи визначені вище.

1) Утворення 2-метилцефему: синтез сполуки (X)

Стадія 1

4-карбоксіильну групу сполуки (II) захищають за допомогою захисної групи для карбоксилу традиційним методом з отриманням сполуки (III). Прикладом захисної групи для карбоксилу є дифенілметил, п-метоксибензил і інші подібні групи.

Розчинники для проведення реакції включають, наприклад, прості ефіри (наприклад, діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, третбутилметиловий ефір, діізопропіловий ефір), складні ефіри (наприклад, етилформіат, етилацетат, ізопропілацетат), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю), вуглеводні (наприклад, н-гексан, бензол, толуол), аміді (наприклад, формамід, N, N-диметилформахід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон), кетон (наприклад, ацетон, метилетилкетон), нітрил (наприклад, MeCN, пропіонітрил), диметилсульфоксид, воду і суміші розчинників.

Температура реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно -100°C до 100°C , переважно, від приблизно -80°C до 80°C , більш переважно, від приблизно -60°C до 60°C . Час проведення реакції може змінюватися залежно від використовуваних реагентів, розчинників або температури реакції, але зазвичай він складає від 0,5 до 24 годин.

Стадія 2

Сполуку (IV) отримують шляхом проведення реакції окислення сполуки (III) за допомогою окисника, добре відомого фахівцям в цій галузі (наприклад, за допомогою м-хлор-пербензойної кислоти, перекису ацетилу).

Розчинники для проведення реакції включають, наприклад, прості ефіри (наприклад, анізол, діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, третбутилметиловий ефір, діізопропіловий ефір), складні ефіри (наприклад, етилформіат, етилацетат, н-бутилацетат, ізопропілацетат), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю), вуглеводні (наприклад, н-гексан, бензол, толуол), аміді (наприклад, формамід, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон), кетон (наприклад, ацетон, метилетилкетон), нітрил (наприклад, MeCN, пропіонітрил), нітросполуки (наприклад, ніторметан, нітроетан, нітробензол), диметилсульфоксид, воду і змішаний розчинник, вибраний з двох або більше вказаних розчинників. Температура реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно -100°C до 100°C, переважно, від приблизно -80°C до 50°C, більш переважно, від приблизно -60°C до -30°C. Час проведення реакції може змінюватися залежно від використовуваних реагентів, розчинників або температури реакції, але зазвичай реакцію проводять протягом від 0,5 до 24 годин.

Стадія 3

Сполуку (IV) піддають реакції з альдегідом (тобто R^5CHO) і первинним або вторинним аміном з отриманням сполуки (V).

Альдегід включає, наприклад, формальдегід і нижчий алкіл- альдегід (наприклад, ацетальдегід, пропіональдегід). Альдегід зазвичай використовують в кількості від приблизно 1 до 100 молей, переважно, від 1 до 30 молей, на 1 моль сполуки (IV).

Первинний або вторинний амін включає, наприклад, метиламін, диметиламін, етиламін і діетиламін. Первинний або вторинний амін, включаючи його сіль, зазвичай використовують в кількості від приблизно 1 до 100 молей, переважно, від 1 до 30 молей, на 1 моль сполуки (IV).

Розчинники для проведення реакції включають, наприклад, прості ефіри (наприклад, діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, третбутилметиловий ефір, діізопропіловий ефір), складні ефіри (наприклад, етилформіат, етилацетат, ізопропілацетат), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю), вуглеводні (наприклад, н-гексан, бензол, толуол), аміді (наприклад, формамід, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон), кетон (наприклад, ацетон, метилетилкетон), нітрил (наприклад, MeCN, пропіонітрил), диметилсульфоксид, воду і суміші розчинників.

Температура реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно -100°C до 100°C, переважно, від приблизно -80°C до 80°C, більш переважно, від приблизно 0°C до 80°C. Час проведення реакції може змінюватися залежно від використовуваних реагентів, розчинників або температури реакції, але зазвичай він складає від 0,5 до 24 годин.

Стадія 4

Сполуку (V) піддають реакції з відновником (наприклад, з цинком, міддю, їх сумішшю) і кислотою (наприклад, хлористоводневою кислотою, оцтовою кислотою, мурашиною кислотою) з отриманням сполуки (VI).

Цинк зазвичай використовують в кількості від приблизно 1 до 100 молей, переважно, від 1 до 30 молей, на 1 моль сполуки (V). Кислоту (наприклад, хлористоводневу кислоту, оцтову кислоту, мурашину кислоту) зазвичай використовують в кількості від приблизно 1 до 100 молей, переважно, від 1 до 30 молей, на 1 моль сполуки (V). Розчинники для проведення реакції включають, наприклад, прості ефіри (наприклад, діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, третбутилметиловий ефір, діізопропіловий ефір), складні ефіри (наприклад, етилформіат, етилацетат, ізопропілацетат), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю), вуглеводні (наприклад, н-гексан, бензол, толуол), аміді (наприклад, формамід, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон), кетон (наприклад, ацетон, метилетилкетон), нітрил (наприклад, MeCN, пропіонітрил), кислоту (наприклад, хлористоводневу кислоту, оцтову кислоту, мурашину кислоту), диметилсульфоксид, воду і суміш розчинників.

Температура реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно -100°C до 100°C, переважно, від приблизно -80°C до 80°C, більш переважно, від приблизно -20°C до 60°C. Час проведення реакції може змінюватися залежно від використовуваних реагентів, розчинників або температури реакції, але зазвичай він складає від 0,5 до 24 годин.

Стадія 5

Сполуку (VI) піддають реакції з галогеноводневою кислотою, такою як хлористоводнева кислота і інші подібні кислоти, з отриманням сполуки (VII).

Галогеноводневу кислоту зазвичай використовують в кількості від приблизно 1 до 100 молей, переважно, від 1 до 30 молей, на 1 моль сполуки (VI). Розчинники для проведення реакції включають, наприклад, прості ефіри (наприклад, діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, третбутилметиловий

ефір, діізопропіловий ефір), складні ефіри (наприклад, етилформіат, етилацетат, ізопропілацетат), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю), вуглеводні (наприклад, н-гексан, бензол, толуол), аміди (наприклад, формамід, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон), кетон (наприклад, ацетон, метилетилкетон), нітрил (наприклад, MeCN, пропіонітрил), диметилсульфоксид, воду і суміш розчинників.

Температура реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно -100°C до 100°C, переважно, від приблизно -80°C до 80°C, більш переважно, від приблизно -20°C до 60°C. Час проведення реакції може змінюватися залежно від використовуваних реагентів, розчинників або температури реакції, але зазвичай він складає від 0,5 до 24 годин.

Стадія 6.

Сполуку (VII) піддають реакції з перокси кислотою (наприклад, з мета-хлорпероксибензойною кислотою, пероксиоцтовою кислотою і іншими подібними кислотами) з отриманням неочищеної сульфоксидної сполуки. Потім, неочищену сульфоксидну сполуку піддають реакції з основою (наприклад, з триетиламіном, ацетатом натрію, бікарбонатом натрію, гідрокарбонатом натрію) з отриманням індивідуального стереоізомеру сульфоксидної сполуки (VIII).

Перокси кислоту зазвичай використовують в кількості від приблизно 1 до 100 молей, переважно, від 1 до 30 молей, на 1 моль сполуки (III). Розчинники для проведення реакції включають, наприклад, спирти (наприклад, метанол, етанол), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю), вуглеводні (наприклад, н-гексан, бензол, толуол), аміди (наприклад, формамід, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон). Температура реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно -100°C до 100°C, переважно, від приблизно -80°C до 50°C, більш переважно, від приблизно -20°C до 0°C. Час проведення реакції може змінюватися залежно від використовуваних реагентів, розчинників або температури реакції, але зазвичай він складає від 0,5 до 24 годин.

Стадія 7

Сполуку (VIII) піддають реакції з відновником (наприклад, з трихлоридом фосфору, трибромідом фосфору) з отриманням сполуки (IX).

Відновник (наприклад, трихлорид фосфору, трибромід фосфору) зазвичай використовують в кількості від приблизно 1 до 100 молей, переважно, від 1 до 30 молей, на 1 моль сполуки (VIII).

Розчинники для проведення реакції включають, наприклад, галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю), вуглеводні (наприклад, н-гексан, бензол, толуол), аміди (наприклад, формамід, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон). Температура реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно -100°C до 100°C, переважно, від приблизно -80°C до 50°C, більш переважно, від приблизно -60°C до 0°C. Час проведення реакції може змінюватися залежно від використовуваних реагентів, розчинників або температури реакції, але зазвичай він складає від 0,5 до 24 годин.

Стадія 8

Сполуку (X) отримують гідролізом сполуки (IX) з перетворенням амідів на 7-бічному ланцюзі в аміногрупу, потім обробкою сполуки галогеноводневою кислотою, такою як хлористоводнева кислота. Розчинники для проведення реакції включають, наприклад, прості ефіри (наприклад, анізол, діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, третбутилметиловий ефір, діізопропіловий ефір), складні ефіри (наприклад, етилформіат, етилацетат, н-бутилацетат, ізопропілацетат), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю), вуглеводні (наприклад, н-гексан, бензол, толуол), аміди (наприклад, формамід, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон), кетон (наприклад, ацетон, метилетилкетон), нітрил (наприклад, MeCN, пропіонітрил), нітросполуки (наприклад, нітрометан, нітроетан, нітробензол), диметилсульфоксид, воду і суміш розчинників, вибраних з двох або більше розчинників. Температура реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно -100°C до 100°C, переважно, від приблизно -50°C до 50°C, більш переважно, від приблизно -40°C до 30°C. Час проведення реакції може змінюватися залежно від використовуваних реагентів, розчинників або температури реакції, але зазвичай він складає від 0,5 до 24 годин.

2) Утворення 7-бічного ланцюга: синтез сполуки (XII)

Стадія 9

Сполуку (X) піддають реакції конденсації із сполукою (XI) з отриманням сполуки (XII). Розчинники для проведення реакції включають, наприклад, воду, прості ефіри (наприклад, діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, третбутилметиловий ефір, діізопропіловий ефір), складні ефіри (наприклад, етилформіат, етилацетат, ізопропілацетат), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю), вуглеводні (наприклад, н-гексан, бензол, толуол), аміди (наприклад, формамід, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон), кетон (наприклад, ацетон, метилетилкетон), нітрил (наприклад, MeCN, пропіонітрил), диметилсульфоксид, воду і суміш розчинників.

Температура реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно -100°C до 100°C , переважно, від приблизно -80°C до 80°C , більш переважно, від приблизно -60°C до 50°C . Час проведення реакції може змінюватися залежно від використовуваних реагентів, розчинників або температури реакції, але зазвичай він складає від 0,5 до 24 годин.

3) Утворення 3-бічного ланцюга: синтез сполуки (I)

Стадія 10

Сполуку (I') отримують шляхом реакції заміщення сполуки (XII) за допомогою сполуки (XIII) і потім реакції видалення захисту. Розчинники, використовувані при проведенні реакції між сполукою (XII) і сполукою (XIII), включають, наприклад, прості ефіри (наприклад, діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, третбутилметиловий ефір, діізопропіловий ефір), складні ефіри (наприклад, етилформіат, етилацетат, ізопропілацетат), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю), вуглеводні (наприклад, н-гексан, бензол, толуол), аміді (наприклад, формамід, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон), кетон (наприклад, ацетон, метилетилкетон), нітрil (наприклад, MeCN, пропіонітрil), диметилсульфоксид, воду і суміш розчинників. Температура реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно -100°C до 100°C , переважно, від приблизно -80°C до 80°C , більш переважно, від приблизно -20°C до 30°C . Час проведення реакції може змінюватися залежно від використовуваних реагентів, розчинників або температури реакції, але зазвичай він складає від 0,5 до 24 годин.

Захисна група, використовувана в згаданій вище реакції, така як захисна група для аміно, захисна група для гідрокси і інші подібні групи, включає, наприклад, захисні групи, описані в монографії *Protective Groups in Organic Synthesis*, written by T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991) і в інших подібних публікаціях. Методи введення і видалення захисної групи добре відомі в органічному синтезі (дивіться, наприклад, методи, описані в монографії *Protective Groups in Organic Synthesis*, written by T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc. (1991) і в інших подібних публікаціях), або може бути використаний метод, що є модифікацією відомого методу. Крім того, на додаток до згаданих вище методів отримання, відомим методом може бути здійснене перетворення функціональної групи, що міститься в кожному заміснику (наприклад, методами, описаними в монографії *Comprehensive Organic Transformations*, written by R. C. Larock (1989) і в інших подібних публікаціях). Деякі сполуки даного винаходу можуть бути використані при синтезі в якості проміжної сполуки, що дає в результаті нове похідне. Проміжні сполуки і цільові сполуки, що отримуються за допомогою кожного із згаданих вище методів синтезу, можуть бути виділені і очищені методом очищення, зазвичай використовуваним в органічному синтезі, наприклад, нейтралізацією, фільтрацією, екстракцією, промиванням, сушкою, концентрацією, перекристалізацією, будь-яким видом хроматографії і іншими подібними методами. Крім того, проміжні сполуки можуть бути використані в подальшій реакції без якого-небудь очищення.

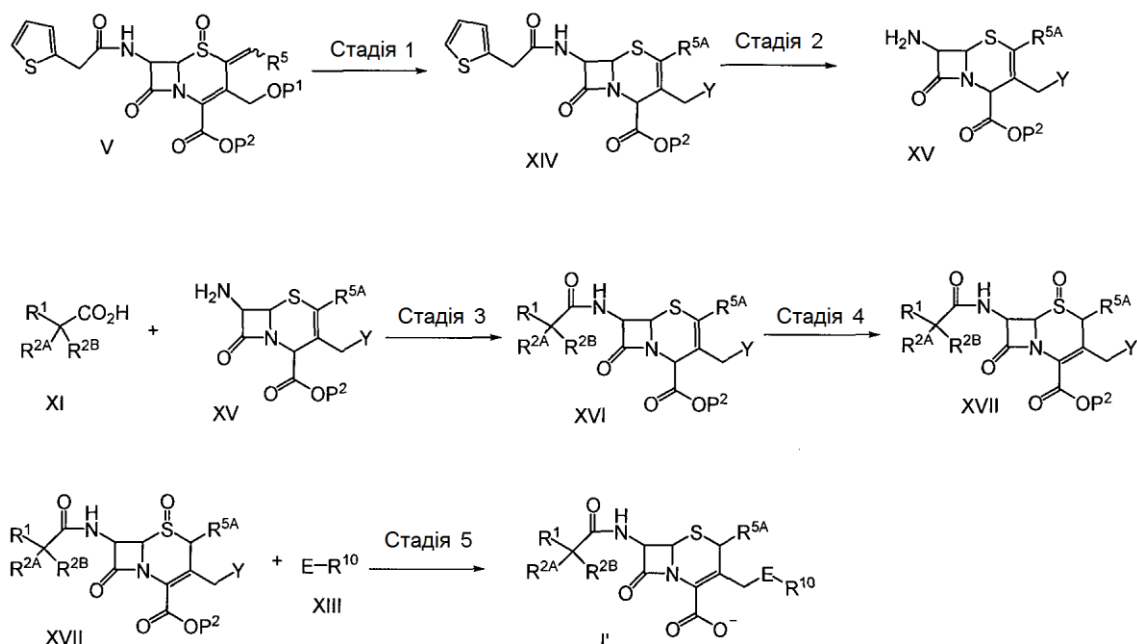
Приклади захисних груп для аміно включають фталімід, нижчий алкоксикарбоніл (бутоксикарбоніл (Boc) і інші подібні), нижчий алкенілоксикарбоніл (алілоксикарбоніл (алок) і інші подібні), бензилоксикарбоніл, п-нітробензилоксикарбоніл, необов'язково заміщений аралканоліл (п-нітробензоліл і інші подібні), ацил (форміл, хлорацетил і інші подібні), необов'язково заміщений аралкіл (тритил і інші подібні), бензгідрил (BH) і інші подібні захисні групи.

Приклади захисних груп для гідроксі включають нижчі алкоксикарбоніл, такий як C_1 - C_4 алкоксикарбоніл (наприклад, третбутилоксикарбоніл), галогенований нижчий алкоксикарбоніл, такий як галогенований (C_1 - C_3) алкоксикарбоніл (наприклад, 2-йодетилоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретилоксикарбоніл), арил-(нижчий) алкоксикарбоніл, такий як феніл- (C_1 - C_4) алкоксикарбоніл, що має необов'язково замісник (замісники) на бензоловому кільці (бензилоксикарбоніл, о-нітробензилоксикарбоніл, п-нітро-бензилоксикарбоніл, п-метоксибензилоксикарбоніл), п-метоксибензил (PMB), три(нижчий алкіл) силіл, такий як три(C_1 - C_4)-алкілсиліл (наприклад, триметилсиліл, третбутилдиметилсиліл), заміщений метил, такий як C_1 - C_4 алкоксиметил (наприклад, метоксиметил), C_1 - C_4 алкокси-(C_1 - C_4) алкоксиметил (наприклад, 2-метоксietоксиметил), C_1 - C_4 алкілтіометил (наприклад, метилтіометил), тетрагідропіраніл і інші подібні групи.

Згадану вище реакцію видалення захисту проводять в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, диметилформамід, діетиловий ефір, дихлорметан, толуол, бензол, ксилол, циклогексан, гексан, хлороформ, етилацетат, бутилацетат, пентан, гептан, діоксан, ацетон, ацетонітрil, або суміш розчинників, використовуючи кислоту Льюїса (наприклад, AlCl_3 , SnCl_4 , TiCl_4), протонну кислоту (наприклад, HCl , HBr , H_2SO_4 , HCOOH) і інші подібні кислоти.

Отриману сполуку додатково хімічно модифікують, і в результаті можуть бути синтезовані ефір або сполука, в якій захищений аміно на тіазольному або тіадіазольному кільці в його 7-положенні, або його фармацевтично прийнятна сіль або його сольват.

Схема 2



де R^1 і R^2 являють собою захисні групи; Y являє собою групу, що йде (наприклад, галоген (Cl, Br, I, F), метансульфоніокси, п-толуолсульфокси); R^5 являє собою нижчий алкіл; інші символи визначені вище.

(1) Синтез сполуки (XV)

Стадія 1

Сполуку (V) піддають реакції з відновником (наприклад, трихлоридом фосфору, трибромідом фосфору), потім обробляють отриману сполуку галогеноводневою кислотою, такою як хлористоводнева кислота і інші подібні кислоти, з отриманням сполуки (IX).

Розчинники для проведення реакції включають, наприклад, прості ефіри (наприклад, діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, третбутилметиловий ефір, діізопропіловий ефір), складні ефіри (наприклад, етилформіат, етилацетат, ізопропілацетат), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю), вуглеводні (наприклад, н-гексан, бензол, толуол), аміді (наприклад, формамід, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон), кетон (наприклад, ацетон, метилетилкетон), нітрил (наприклад, MeCN, пропіонітрил), диметилсульфоксид, воду і суміш розчинників.

Температура реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно -100°C до 100°C , переважно, від приблизно -80°C до 80°C , більш переважно, від приблизно -20°C до 60°C . Час проведення реакції може змінюватися залежно від використовуваних реагентів, розчинників або температури реакції, але зазвичай він складає від 0,5 до 24 годин.

Стадія 2

Сполуку (XV) отримують гідролізом сполуки (XIV) з перетворенням амідів на 7-бічному ланцюзі в аміногрупу і потім обробкою сполуки галогеноводневою кислотою, такою як хлористоводнева кислота. Розчинники для проведення реакції включають, наприклад, прості ефіри (наприклад, анізол, діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, третбутилметиловий ефір, діізопропіловий ефір), складні ефіри (наприклад, етилформіат, етилацетат, н-бутилацетат, ізопропілацетат), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю), вуглеводні (наприклад, н-гексан, бензол, толуол), аміді (наприклад, формамід, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон), кетон (наприклад, ацетон, метилетилкетон), нітрил (наприклад, MeCN, пропіонітрил), нітросполуки (наприклад, ніторметан, нітроетан, нітробензол), диметилсульфоксид, воду і суміш розчинників, вибраних з двох або більше.

Температура реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно -100°C до 100°C , переважно, від приблизно -50°C до 50°C , більш переважно, від приблизно -40°C до 30°C . Час проведення реакції може змінюватися залежно від використовуваних реагентів, розчинників або температури реакції, але зазвичай він складає від 0,5 до 24 годин.

2) Утворення 7-бічного ланцюга: синтез сполуки (XVII).

Стадія 3

Сполуку (XV) піддають реакції конденсації із сполукою (XI) з отриманням сполуки (XVI). Розчинники для проведення реакції включають, наприклад, воду, прості ефіри (наприклад, діоксан,

тетрагідрофуран, діетиловий ефір, третбутилметиловий ефір, діізопропіловий ефір), складні ефіри (наприклад, етилформіат, етилацетат, ізопропілацетат), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю), вуглеводні (наприклад, н-гексан, бензол, толуол), аміди (наприклад, формамід, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон), кетон (наприклад, ацетон, метилетилкетон), нітрил (наприклад, MeCN, пропіонітрил), диметилсульфоксид, воду і суміш розчинників.

Температура реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно -100°C до 100°C, переважно, від приблизно -80°C до 80°C, більш переважно, від приблизно -60°C до 50°C. Час проведення реакції може змінюватися залежно від використовуваних реагентів, розчинників або температури реакції, але зазвичай він складає від 0,5 до 24 годин.

Стадія 4

Сполуку (XVII) отримують реакцією окислення сполуки (XVI), використовуючи окисник, добре відомий фахівцям в цій галузі (наприклад, м-хлорпербензойну кислоту, перекис ацетилу).

Розчинники для проведення реакції включають, наприклад, прості ефіри (наприклад, анізол, діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, третбутилметиловий ефір, діізопропіловий ефір), складні ефіри (наприклад, етилформіат, етилацетат, н-бутилацетат, ізопропілацетат), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю), вуглеводні (наприклад, н-гексан, бензол, толуол), аміди (наприклад, формамід, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон), кетон (наприклад, ацетон, метилетилкетон), нітрил (наприклад, MeCN, пропіонітрил), нітросполуки (наприклад, нітрометан, нітроетан, нітробензол), диметилсульфоксид, воду і суміш розчинників, вибраних з двох або більше. Температура реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно -100°C до 100°C, переважно, від приблизно -80°C до 50°C, більш переважно, від приблизно -60°C до -30°C. Час проведення реакції може змінюватися залежно від використовуваних реагентів, розчинників або температури реакції, але зазвичай реакцію проводять протягом від 0,5 до 24 годин.

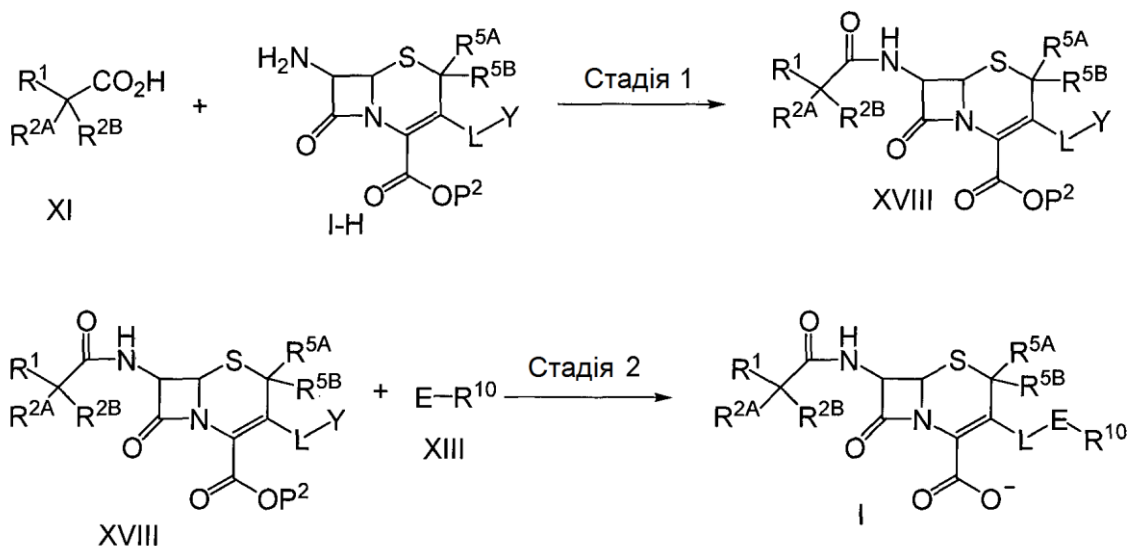
Отримана сполука (XVII) може бути очищена колонковою хроматографією з отриманням кожного 2-метильного стереоізомера.

3) Утворення 3-бічного ланцюга: синтез сполуки (I)

Стадія 5

Сполуку (I') отримують шляхом реакції заміщення сполуки (XVII) за допомогою сполуки (XIII) добре відомим фахівцям в цій галузі методом, потім відновлення за допомогою відновника, добре відомого фахівцям в цій галузі (наприклад, хлориду фосфору, триброміду фосфору), і потім проведення реакції видалення захисту. Розчинники для проведення реакції включають, наприклад, прості ефіри (наприклад, анізол, діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, третбутилметиловий ефір, діізопропіловий ефір), складні ефіри (наприклад, етилформіат, етилацетат, н-бутилацетат, ізопропілацетат), галогеновані вуглеводні (наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю), вуглеводні (наприклад, н-гексан, бензол, толуол), аміди (наприклад, формамід, N, N-диметилформамід, N, N-диметилацетамід, N-метилпіролідон), кетон (наприклад, ацетон, метилетилкетон), нітрил (наприклад, MeCN, пропіонітрил), нітросполуки (наприклад, нітрометан, нітроетан, нітробензол), диметилсульфоксид, воду і суміш розчинників, вибраних з двох або більше. Температура реакції зазвичай знаходиться в діапазоні від приблизно -100°C до 100°C, переважно, від приблизно -80°C до 50°C, більш переважно, від приблизно -40°C до 0°C. Час проведення реакції може змінюватися залежно від використовуваних реагентів, розчинників або температури реакції, але зазвичай він складає від 0,5 до 24 годин.

Схема 3



де P^2 являє собою захисні групи; Y являє собою групу, що йде (наприклад, галоген (Cl, Br, I, F), метансульфонілокси, *p*-толуолсульфоксид); інші символи визначені вище.

(1) Синтез сполуки (I)

Стадія 1

Сполуку (XVIII) отримують реакцією сполуки (XI) і сполуки (I-H), здійснюваною так само, як описано на стадії 9 в схемі 1.

Стадія 2

Сполуку (I) отримують реакцією сполуки (XVIII) і сполуки (XIII), здійснюваною так само, як описано на стадії 10 в схемі 1.

Сполуки даного винаходу володіють широким спектром антибактеріальної активності і можуть бути використані для запобігання або лікування ряду захворювань, що викликаються хвороботворними бактеріями у різних ссавців, у тому числі у людей, наприклад, інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів, інфекційних захворювань сечовидільної системи, інфекційних захворювань органів дихання, сепсису, нефриту, холециститу, інфекційних захворювань ротової порожнини, ендокардиту, запалення легень, запалення мембрани спинного мозку, отиту середнього вуха, ентериту, емпієми, раневих інфекційних захворювань, опортуністичної інфекції і інших подібних захворювань.

Сполуки даного винаходу проявляють високу антибактеріальну активність, зокрема, відносно грамнегативних бактерій, переважно, грамнегативних ендобактерій (*E. coli* (кишкової палички), *Klebsiella* (клебсієлли), *Serratia* (серратії), *Enterobacter* (ентеробактери), *Citrobacter* (цитробактери), *Morganella* (морганелли), *Providencia*, *Proteus*, і інших подібних бактерій), грамнегативних бактерій, що розмножуються в дихальних шляхах (*Haemophilus* (гемоглобінофільної бактерії), *Moraxella* (мораксели) і інших подібних бактерій), і грамнегативних бактерій (*Pseudomonas aeruginosa* (мінгнойної палички), *Pseudomonas* окрім *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Acinetobacter* і інших подібних бактерій), що не ферментують глюкозу. Сполуки є стабільними при дії бета-лактамаз, що належать до класів A, B, C і D, які продукуються цими грамнегативними бактеріями, і мають високу антибактеріальну активність відносно різних грамнегативних бактерій, резистентних до дії бета-лактаманого лікарського засобу, таких як бактерії, що продукують ESBL, і інших подібних бактерій. Вони надзвичайно стабільні при дії метало-бета-лактамази, що належить до класу B, що включає, зокрема, IMP тип, VIM тип, L-1 тип і інші типи. Таким чином, ці сполуки є ефективними відносно різних грамнегативних бактерій, резистентних до дії бета-лактаманого лікарського засобу, у тому числі цефему і карбапенему. Більш того, сполуки даного винаходу мають антибактеріальну активність відносно грампозитивних бактерій, що включають метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA) (золотистий стафілокок), пеніцилін-резистентний *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) (пневмокок) і інші подібні бактерії. Ще більш переважні сполуки характеризуються хорошою фармакокінетикою в організмі, наприклад, високою концентрацією в крові, тривалою дією і/або високою швидкістю розповсюдження в тканині. Більш переважні сполуки є безпечними з точки зору побічних ефектів, таких як гарячковий стан і нефротоксичність. Більш переважні сполуки мають високу розчинність у воді і, отже, вони, зокрема, є переважними в якості лікарського засобу, що ін'єктується.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені або перорально, або парентерально. При пероральному введенні, сполуки даного винаходу можуть бути використані у будь-якій лікарській формі із звичайною рецептурою, наприклад, у вигляді твердого лікарського засобу, такого як пігулка, порошок, гранула, капсула і інші подібні форми; у вигляді розчину лікарського засобу; у вигляді масляної суспензії лікарського засобу; чи у вигляді рідкого лікарського засобу, такого як сироп або

еліксир. При парентеральному введенні, сполуки даного винаходу можуть бути використані у вигляді водного або масляного суспендованого лікарського засобу, що ін'єктується, або назальних крапель. При приготуванні лікарської форми можуть бути необов'язково використані традиційна допоміжна речовина, зв'язувальна, ковзна речовина, водний розчинник, масляний розчинник, емульгатор, суспендувальний засіб, консервант, стабілізатор і інші речовини. Лікарську форму даного винаходу отримують шляхом об'єднання (наприклад, змішування) терапевтично ефективної кількості сполуки даного винаходу з фармацевтично прийнятним носієм або розчинником.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені або парентерально, або перорально, у вигляді препарату, що ін'єктується, капсул, пігулок і гранул, і, переважно, у вигляді препарату, що ін'єктується. Доза даної сполуки на 1 кг маси тіла пацієнта або тварини може зазвичай складати приблизно від 0,1 до 100 мг/добу, переважно, приблизно від 0,5 до 50 мг/добу, за бажання, доза може бути розділена на 2-4 прийоми в добу. Носії, якщо вони використовуються в препараті, що ін'єктується, являють собою, наприклад, дистильовану воду, сольовий розчин і інші подібні носії, і для коригування рН може бути використана основа і інша подібна речовина. При використанні у вигляді капсул, гранул або таблеток, носії можуть являти собою відомі допоміжні речовини (наприклад, крохмаль, лактозу, сахарозу, карбонат кальцію, фосфат кальцію і інші подібні речовини), зв'язувальні (наприклад, крохмаль, гуміарабік, карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, кристалічну целюлозу і інші подібні речовини), ковзні речовини (наприклад, стеарат магнію, тальк) і інші подібні речовини.

Загальний метод

Якщо не вказано інакше, то усі вихідні матеріали купувалися у фірм-постачальників і використовувалися без додаткового очищення. Якщо не вказано інакше, то усі значення температур виражаються в градусах Цельсія (°C). Якщо не вказано інакше, то усі реакції проводять в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища.

Усі температури наводяться в градусах Цельсія, усі розчинники мають найвищу доступну міру чистоти і усі реакції проводять у безводних умовах в атмосфері аргону (Ar) або азоту (N₂), якщо це необхідно.

¹H ЯМР (тут і далі також "ЯМР") спектри реєстрували на спектрометрах Bruker AVANCE-400. CDCl₃ означає дейтерований хлороформ, d₆-DMSO означає гексадейтеріо-диметилсульфоксид, D₂O означає оксид дейтерію, і CD₃OD означає тетрадейтеріометанол. Хімічні зрушення виражають в частинах на мільйон (ppm, δ одиниць). Константи взаємодії виражаються в герцах (Hz). Структури розщеплювання описують уявну мультиплетність і позначаються як s (синглет), d (дуплет), t (триплет), kv. (квартет), kvint. (квінтет), m (мультиплет), шир. (розмитий).

Мас-спектри реєстрували на системі з відкритою архітектурою фірми Waters, аналітичної системи надефективної рідинної хроматографії SQD MS. Сполуки аналізували, використовуючи колонку з оберненою фазою, наприклад, Xbridge-C18, Sunfire-C18, Thermo Aquasil/Aquasil C18, Acquity HPLC C18, Acquity UPLC BEH C18, Shim-pack XR-ODS, Thermo Hypersil Gold, градієнтно елюючи ацетонітрилом і водою при низькому вмісті кислотного модифікатора, такому як 0,02 % TFA або 0,1 % мурашиної кислоти.

Аналітичну ВЕРХ проводили на системі Agilent (1100 series) з УФ-детектуванням при різних довжинах хвиль, використовуючи колонку Luna C18 і елюючи градієнтом ацетонітрил/вода, що містить 0,05 % або 0,1 % TFA модифікатора (додавався в кожен розчинник).

Якщо не вказано інакше, то флеш-хроматографію проводили на Teledyne Isco Combiflash RF, використовуючи колонки для одноразового використання Redi-Sep (з нормальною або оберненою нерухою фазою, як вказано) і УФ-детектор при довжині хвилі 254 нм. Адсорбент, стирольну смолу DIAION™ HP20SS, використовували при виділенні і очищенні аналогів цефалоспорино, і в прикладах, що наводяться далі, її позначали просто як смола HP20SS.

ПРИКЛАДИ

Далі даний винахід описується більш детально за допомогою прикладів, довідкових прикладів, експериментів і прикладів приготування лікарських форм. Проте мається на увазі, що ці приклади не є обмеженнями для даного винаходу.

Значення кожного умовного позначення наводиться нижче.

Ac: ацетил

Alloos: алілоксикарбоніл

BH або Bzh: бензгідріл

Boc: третбутоксикарбоніл

Bn: бензил

Bt: бензотріазол

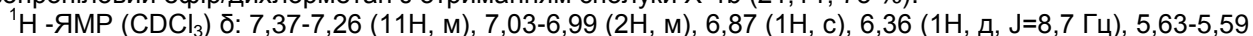
Cbz: карбобензоксид

DMF: N, N-диметилформамід

EDC: 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід

Et: етил

Довідковий приклад 1: Синтез сполуки X-1



(1H, м), 5,23-5,20 (2H, м), 4,31 (1H, д, J=12,3 Гц), 4,09 (1H, д, J=12,3 Гц), 3,86 (2H, с), 1,99 (3H, с).

Стадія (2): Сполука X-1b → Сполука X-1с

Сполуку X-1b (5,53 г, 10 ммоль) розчиняли в дихлорметані (60 мл) і потім додавали по краплях розчин м-хлор-пероксибензойної кислоти (3,45 г, 13 ммоль) в дихлорметані (40 мл) при -40°C. Суміш перемішували при -40°C впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли водним розчином тіосульфату натрію, потім розділяли і промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали метанолом з отриманням сполуки X-1с (3,79 г, 67 %).

MS(M+1) = 569

Стадія (3): Сполука X-1с → Сполука X-1d

Сполуку X-1с (3,79 г, 6,6 ммоль) розчиняли в диметилформаміді (35 мл) і потім додавали трихлорид фосфору (1,7 мл, 20 ммоль) при -50°C. Суміш перемішували при -20°C впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою і етилацетатом, потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю гексан/етилацетат. Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки X-1d (1,98 г, 54 %).

MS(M+1) = 553

Стадія (4): Сполука X-1d → Сполука X-1е

Пентахлорид фосфору (1,47 г, 7,1 ммоль) суспендували в дихлорметані (20 мл) і потім додавали піридин (0,63 мл, 7,8 ммоль) і сполуку X-1d (1,95 г, 3,5 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. Потім додавали метанол (10 мл) при -40°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хвилин. Суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і дихлорметаном, потім розділяли і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім додавали етилацетат (20 мл) і концентрували при зниженому тиску з отриманням етилацетатного розчину сполуки X-1е. Цей розчин використовували без очищення в наступній реакції.

Стадія (5): Сполука X-1е + Сполука X-1f → Сполука X-1g, Сполука X-1h

Сполуку X-1f (1,82 г, 4,2 ммоль) і триетиламін (0,68 мл, 4,9 ммоль) розчиняли в диметилацетаміді (20 мл) і потім додавали метансульфонілхлорид (0,36 мл, 4,6 ммоль) при -20°C. Суміш перемішували при -10°C впродовж 20 хвилин. Піридин (0,57 мл, 7,1 ммоль) і реакційну суміш додавали до етилацетатного розчину сполуки X-1е (3,5 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 20 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою і етилацетатом, потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю гексан/етилацетат. Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки X-1g (0,13 г, 4,4 %), сполуки X-1h (1,17 г, 40 %).

Сполука X-1g

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,18-8,16 (2H, м), 7,42-7,30 (11H, м), 6,93 (1H, с), 6,03 (1H, дд, J=9,0, 5,0 Гц), 5,23 (1H, д, J=5,0 Гц), 4,83 (1H, д, J=12,3 Гц), 4,21 (1H, д, J=12,3 Гц), 4,01 (1H, кв., J=7,2 Гц), 1,64 (3H, с), 1,61 (3H, с), 1,57 (3H, д, J=7,2 Гц), 1,53 (9H, с), 1,41 (9H, с).

Сполука X-1h

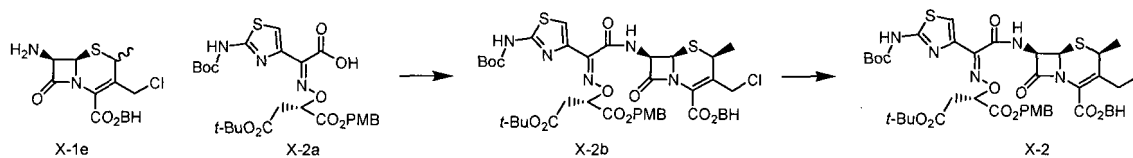
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,22-8,19 (2H, м), 7,46-7,30 (11H, м), 7,01 (1H, с), 6,13 (1H, дд, J=9,0, 5,1 Гц), 5,19 (1H, д, J=5,1 Гц), 4,43 (1H, д, J=11,5 Гц), 4,18 (1H, д, J=11,5 Гц), 3,85 (1H, кв., J=7,3 Гц), 1,63 (3H, с), 1,60 (3H, с), 1,58 (3H, д, J=7,3 Гц), 1,53 (9H, с), 1,39 (9H, с).

Стадія (6): Сполука X-1g → Сполука X-1

Сполуку X-1g (77,6 г, 92 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (770 мл) і потім додавали йодид натрію (41,5 г, 277 ммоль) при 15°C. Отриманий розчин перемішували при 15°C впродовж 1 дня. Реакційну суміш розбавляли водним розчином бісульфіту натрію і етилацетатом, потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки X-1 (85,2 г, 99 %). Отриману сполуку X-1g використовували без очищення в наступній реакції.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,24 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,42-7,29 (12H, м), 6,94 (1H, с), 5,94 (1H, дд, J=8,8, 4,9 Гц), 5,27 (1H, д, J=4,9 Гц), 4,97 (1H, д, J=9,8 Гц), 4,07-4,00 (2H, м), 1,64 (3H, с), 1,61 (3H, с), 1,55-1,53 (12H, м), 1,41 (9H, с).

Довідковий приклад 2: Синтез сполуки X-2



Стадія (1): Сполука X-1e + Сполука X-2a → Сполука X-2b

Сполуку X-1e (8,3 г, 15 ммоль) і сполуку X-2a (10,4 г, 18 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 4 і 5 довідкового прикладу 1.

Отримана кількість: 10,4 г (70 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,27 (1H, д, J=8,1 Гц), 8,09 (1H, с), 7,43-7,29 (11H, м), 7,23 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,94 (1H, с), 6,82 (2H, д, J=8,5 Гц), 5,92 (1H, дд, J=8,1, 4,9 Гц), 5,36 (1H, дд, J=8,4, 4,6 Гц), 5,23 (1H, д, J=4,9 Гц), 5,14 (1H, д, J=11,9 Гц), 5,05 (1H, д, J=11,9 Гц), 4,85 (1H, д, J=12,3 Гц), 4,23 (1H, д, J=12,3 Гц), 4,00 (1H, кв., J=7,4 Гц), 3,76 (3H, с), 2,92 (1H, дд, J=16,4, 8,4 Гц), 2,83 (1H, дд, J=16,4, 4,6 Гц), 1,57 (3H, д, J=7,4 Гц), 1,54 (9H, с), 1,41 (9H, с).

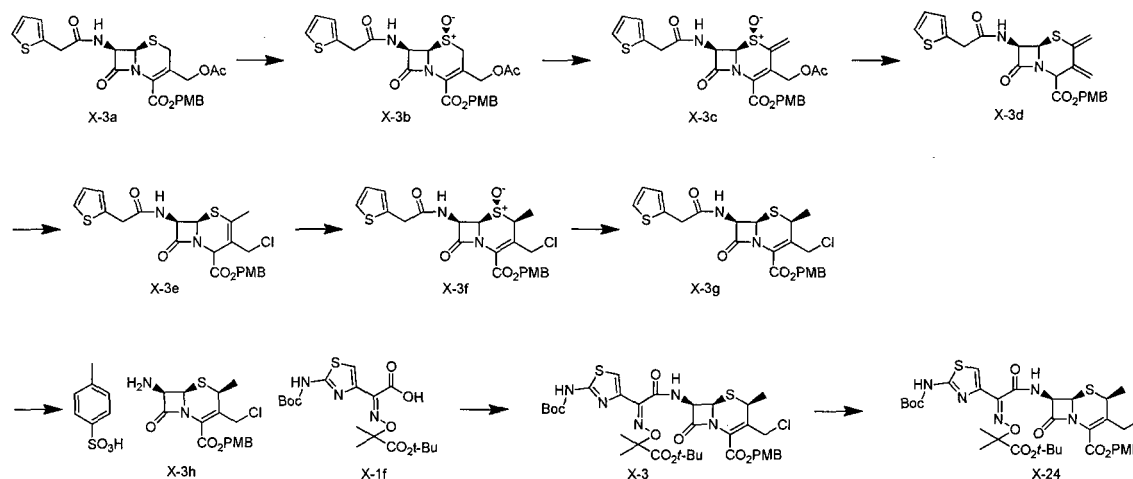
Стадія (2): Сполука X-2b → Сполука X-2

Сполуку X-2b (10,4 г, 11 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 довідкового прикладу 1.

Отримана кількість: 10,7 г (95 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,30 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,11 (1H, с), 7,44-7,29 (11H, м), 7,23 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,95 (1H, с), 6,82 (2H, д, J=8,7 Гц), 5,84 (1H, дд, J=7,9, 4,8 Гц), 5,37 (1H, дд, J=8,3, 4,8 Гц), 5,27 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,14 (1H, д, J=11,8 Гц), 5,05 (1H, д, J=11,8 Гц), 4,99 (1H, д, J=9,8 Гц), 4,06-4,01 (2H, м), 3,76 (3H, с), 2,92 (1H, дд, J=16,4, 8,3 Гц), 2,84 (1H, дд, J=16,4, 4,8 Гц), 1,54-1,52 (12H, м), 1,41 (9H, с).

Довідковий приклад 3: Синтез сполуки X-3 і X-24



Стадія (1): Сполука X-3a → Сполука X-3b → Сполука X-3c

До заздалегідь охолодженого розчину сполуки X-3a (50 г, 97 ммоль), яку було синтезовано відповідно до методики, описаної в Tetrahedron Letter, 37, 1971-1974 (1996), в дихлорметані (450 мл) при -10°C додавали пероцтову кислоту (19,82 г, 102 ммоль, 37 мас. %). Суміш перемішували при температурі від -10°C до -5°C. До отриманої суміші додавали розчин бісульфіту натрію (12,1 г, 116 ммоль) у воді (200 мл). Додавали до суміші воду (150 мл), і потім органічний шар відділяли. Органічний шар промивали водою (250 мл), 10 % водним розчином хлориду натрію (250 мл). Водні шари послідовно екстрагували дихлорметаном (150 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і фільтрували. До фільтрату додавали диметилформамід (200 мл), і потім розчин концентрували. Залишок поміщали в реакційну посудину з диметилформамідом (30 мл), і потім до розчину додавали формальдегід (15,7 г, 194 ммоль, 37 мас. %) і гідрохлорид диметиламіну (7,89 г, 97 ммоль). Суміш перемішували при 60°C впродовж 3 годин і потім охолоджували на крижаній бані. До суміші додавали по краплях воду (250 мл) впродовж 8 хвилин. Отриману суміш перемішували впродовж 3,5 годин. Осаджену речовину збирали фільтрацією і промивали водою (250 мл) і етанолом (250 мл). Тверду речовину сушили на повітрі впродовж 3 днів з отриманням сполуки X-3c (48,5 г, 92 %).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,61 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,39-7,35 (3H, м), 6,98-6,93 (4H, м), 6,40 (1H, с), 6,21 (1H, с), 5,95 (1H, дд, J=8,3, 5,1 Гц), 5,31-5,26 (2H, м), 5,21 (1H, д, J=11,9 Гц), 5,07 (1H, д, J=5,1 Гц), 4,74 (1H, д, J=12,5 Гц), 3,91 (1H, д, J=15,4 Гц), 3,83 (1H, д, J=15,4 Гц), 3,75 (3H, с), 1,96 (3H, с).

Стадія (2): Сполука X-3c → Сполука X-3d → Сполука X-3e

До заздалегідь охолодженої суспензії сполуки X-3с (25,0 г, 45,9 ммоль) в 1,4-діоксані (175 мл) і дихлорметані (50 мл) на крижаній бані додавали цинк (15,01 г, 230 ммоль) з дихлорметаном (15 мл). До суміші на крижаній бані додавали по краплях концентровану хлористоводневу кислоту (19,1 мл, 230 ммоль, 12 М) впродовж 45 хвилин і потім промивали дихлорметаном (10 мл). Суміш перемішували на крижаній бані впродовж 1 години і потім фільтрували через целіт і промивали дихлорметаном (300 мл). Фільтрат промивали послідовно водою (500 мл) і водою (125 мл). Водні шари послідовно екстрагували дихлорметаном (75 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли в 1,4-діоксані (75 мл) для видалення дихлорметану і потім охолоджували на крижаній бані. До суміші додавали хлористоводневу кислоту в 1,4-діоксані (23,0 мл, 4М) і потім перемішували на крижаній бані впродовж 2 годин. До отриманої суміші додавали ізопропіловий ефір (122 мл) і перемішували на крижаній бані впродовж 1,5 годин. Осаджену речовину збирали фільтрацією і промивали ізопропіловим ефіром. Тверду речовину сушили на повітрі впродовж ночі з отриманням сполуки X-3e (15,3 г, 58 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 9,27 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,38-7,34 (3H, м), 6,97-6,92 (4H, м), 5,48 (1H, дд, $J=7,8$, 3,8 Гц), 5,19 (1H, д, $J=3,8$ Гц), 5,15-5,08 (3H, м), 4,64 (1H, д, $J=12,2$ Гц), 4,31 (1H, д, $J=12,2$ Гц), 3,77-3,74 (5H, м), 2,04 (3H, с).

Стадія (3): Сполука X-3e \rightarrow Сполука X-3f

До заздалегідь охолодженої суспензії сполуки X-3e (50,0 г, 94 ммоль) в дихлорметані (500 мл) на крижаній бані додавали по краплях пероцтову кислоту (18,4 г, 94 ммоль, 39 мас. %) впродовж 10 хвилин. Суміш перемішували на крижаній бані впродовж 3 годин. Додавали розчин бісульфіту натрію (11,8 г, 113 ммоль) у воді (250 мл). Додавали додаткову кількість води (250 мл). Органічний шар промивали водою (500 мл) і 10 % водним розчином хлориду натрію (500 мл). Водні шари послідовно екстрагували дихлорметаном (50 мл). Об'єднані органічні шари концентрували, одночасно замінюючи розчинник на ацетонітрил шляхом його додавання двічі (250 мл, 100 мл). До суспензії (приблизно 250 мл), що залишилася, додавали ацетонітрил (612 мл) і воду (150 мл). До суміші додавали 10 % водний розчин ацетату натрію (100 мл), і після цього величина рН складала 6,29. Суміш перемішували при кімнатній температурі при контролі рН впродовж 1,5 годин. Для переривання реакції додавали розчин 2 моль/л хлористоводневої кислоти (24,5 мл). Нерозчинну речовину збирали фільтрацією і промивали водою (200 мл) і ацетонітрилом (150 мл). Тверду речовину сушили на повітрі впродовж 3 днів з отриманням сполуки X-3f (32,6 г, 66 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 8,53 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,38-7,36 (3H, м), 6,97-6,93 (4H, м), 5,88 (1H, дд, $J=8,3$, 4,9 Гц), 5,30 (1H, д, $J=12,0$ Гц), 5,21 (1H, д, $J=12,0$ Гц), 5,10 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 4,81 (1H, д, $J=12,3$ Гц), 4,42 (1H, д, $J=12,3$ Гц), 3,90-3,79 (3H, м), 3,76 (3H, с), 1,61 (3H, д, $J=7,5$ Гц).

Стадія (4): Сполука X-3f \rightarrow Сполука X-3g

До заздалегідь охолодженої суспензії сполуки X-3f (30,0 г, 57,4 ммоль) в диметилформаміді (240 мл) при перемішуванні при -40°C додавали трихлорид фосфору (23,6 г, 172 ммоль) впродовж 10 хвилин. Суміш перемішували при -35°C впродовж 1 години. До отриманої суміші додавали дихлорметан (300 мл) і воду (300 мл). Органічний шар відділяли і потім промивали водою (300 мл) і 10 % водним розчином хлориду натрію (300 мл). Водні шари послідовно екстрагували дихлорметаном (90 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до приблизно 150 мл. До суспензії, що залишилася, додавали 2-пропанол (180 мл), і потім суспензію знову концентрували до приблизно 150 мл. До залишку додавали 2-пропанол (14 мл) і діізопропіловий ефір (120 мл). Суміш перемішували впродовж 3 годин. Нерозчинну речовину збирали фільтрацією і сушили на повітрі впродовж 3 днів з отриманням сполуки X-3g (20,8 г, 71 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 9,21 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,38-7,34 (3H, м), 6,96-6,91 (4H, м), 5,73 (1H, дд, $J=8,4$, 5,0 Гц), 5,33 (1H, д, $J=5,0$ Гц), 5,27 (1H, д, $J=11,9$ Гц), 5,17 (1H, д, $J=11,9$ Гц), 4,66 (1H, д, $J=12,0$ Гц), 4,49 (1H, д, $J=12,0$ Гц), 4,08 (1H, кв., $J=7,2$ Гц), 3,75 (5H, с), 1,53 (3H, д, $J=7,2$ Гц).

Стадія (5): Сполука X-3g \rightarrow Сполука X-3h

До заздалегідь охолодженої суспензії пентахлориду фосфору (8,21 г, 39,4 ммоль) в дихлорметані (90 мл) додавали при -5°C при перемішуванні піридин (3,43 г, 43,4 ммоль) і сполуку X-3g (10,0 г, 19,7 ммоль). Суміш перемішували при температурі від 10°C до 15°C впродовж 1 години. Отриману суміш виливали в заздалегідь охолоджений на крижаній бані метанол (25 мл) і потім додавали воду (50 мл). Органічний шар відділяли і промивали водою (100 мл). Водні шари послідовно екстрагували дихлорметаном (40 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували. До фільтрату додавали моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (3,75 г, 19,7 ммоль) і етилацетат (60 мл). Суміш концентрували для видалення дихлорметану. До суспензії, що залишилася, додавали етилацетат (50 мл). Суміш перемішували при 35°C і потім перемішували на крижаній бані впродовж 2,5 годин. Нерозчинну речовину збирали фільтрацією і промивали етилацетатом. Тверду речовину сушили в потоці повітря з отриманням сполуки X-3h (7,30 г, 63 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 9,02 (3H, шир.с), 7,48 (2H, д, $J=7,7$ Гц), 7,36 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 7,12 (2H, д, $J=7,7$ Гц), 6,94 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 5,45 (1H, д, $J=5,0$ Гц), 5,29-5,17 (3H, м), 4,68 (1H, д, $J=12,0$ Гц), 4,51

(1H, д, J=12,0 Гц), 4,21 (1H, кв., J=7,2 Гц), 3,75 (3H, с), 2,29 (3H, с), 1,57 (3H, д, J=7,2 Гц).

Стадія (6): Сполука X-3h + Сполука X-1f → Сполука X-3

До заздалегідь охолодженої суспензії сполуки X-1f (9,29 г, 21,6 ммоль) і сполуки X-3h (12,0 г, 21,6 ммоль) в етилацетаті (120 мл) при -40°C додавали фенолдіхлорфосфат (6,84 г, 4,82 ммоль) і N-метилморфолін (7,65 г, 76 ммоль). Суміш перемішували при -40°C впродовж 1,5 годин. Для переривання реакції додавали розчин 0,5 моль/л хлористоводневої кислоти (130 мл). Органічний шар відділяли і промивали водою (120 мл), 5 % водним розчином бікарбонату натрію (120 мл) і 10 % водним розчином хлориду натрію (120 мл). Водні шари послідовно екстрагували етилацетатом (60 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували з отриманням неочищеного продукту (19,7 г). 6,58 г неочищеного залишку очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи н-гексаном і етилацетатом, з отриманням сполуки X-3 (5,77 г).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 11,84 (1H, с), 9,58 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,36 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,26 (1H, с), 6,94 (2H, д, J=8,2 Гц), 5,87 (1H, дд, J=8,1, 5,0 Гц), 5,40 (1H, д, J=4,9 Гц), 5,26 (1H, д, J=11,8 Гц), 5,18 (1H, д, J=11,8 Гц), 4,67 (1H, д, J=12,2 Гц), 4,48 (1H, д, J=12,0 Гц), 4,06 (1H, кв., J=7,2 Гц), 3,76 (3H, с), 1,52 (3H, д, J=7,2 Гц), 1,46-1,44 (15H, м), 1,39 (9H, с).

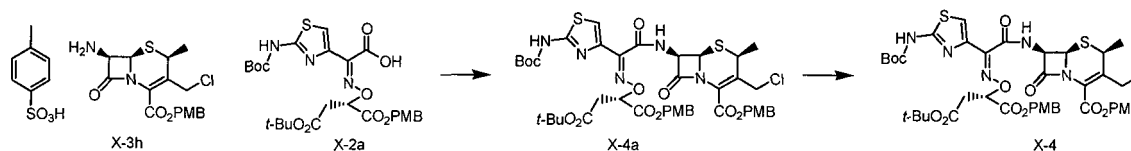
Стадія (7): Сполука X-3 → Сполука X-24

Сполуку X-3 (25,6 г, 30,0 ммоль) використовували для синтезу сполуки X-24 таким самим методом, як на стадії (6) довідкового прикладу 1.

Отримана кількість: 28,08 г (106 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,14 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,35-7,33 (3H, м), 6,91 (2H, д, J=8,4 Гц), 5,91 (1H, дд, J=8,9, 4,9 Гц), 5,27 (1H, д, J=11,9 Гц), 5,21-5,18 (2H, м), 5,05 (1H, д, J=10,4 Гц), 4,09-4,07 (2H, м), 3,82 (3H, с), 1,62 (3H, с), 1,60 (3H, с), 1,55 (3H, д, J=7,3 Гц), 1,53 (9H, с), 1,41 (9H, с).

Довідковий приклад 4: Синтез сполуки X-4



Стадія (1): Сполука X-3h + Сполука X-2a → Сполука X-4a

Сполуку X-3h (6,3 г, 11 ммоль) і сполуку X-2a (6,0 г, 11 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 довідкового прикладу 3.

Отримана кількість: 6,7 г (65 %)

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 11,87 (1H, с), 9,68 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,36 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,31-7,29 (3H, м), 6,94 (2H, д, J=8,0 Гц), 6,87 (2H, д, J=8,0 Гц), 5,84 (1H, дд, J=8,2, 4,8 Гц), 5,39 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,26 (1H, д, J=12,0 Гц), 5,18 (1H, д, J=12,0 Гц), 5,10 (2H, с), 4,96 (1H, т, J=6,4 Гц), 4,68 (1H, д, J=12,0 Гц), 4,49 (1H, д, J=12,0 Гц), 4,07 (1H, кв., J=7,2 Гц), 3,75 (3H, с), 3,73 (3H, с), 2,92-2,80 (2H, м), 1,51 (3H, д, J=7,2 Гц), 1,47 (9H, с), 1,35 (9H, с).

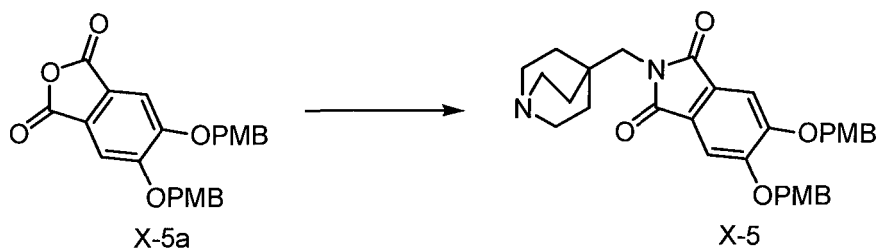
Стадія (2): Сполука X-4a → Сполука X-4

Сполуку X-4a (28,3 г, 30 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки X-4 таким самим методом, як на стадії 6 довідкового прикладу 1.

Отримана кількість: 32 г (103 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,21 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,11 (1H, с), 7,37-7,35 (3H, м), 7,23 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,92 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,83 (2H, д, J=8,7 Гц), 5,81 (1H, дд, J=8,0, 4,8 Гц), 5,36 (1H, дд, J=8,2, 5,0 Гц), 5,30-5,04 (7H, м), 4,09-4,03 (1H, м), 3,82 (3H, с), 3,79 (3H, с), 2,89 (1H, дд, J=16,4, 8,2 Гц), 2,82 (1H, дд, J=16,4, 5,0 Гц), 1,55-1,54 (12H, м), 1,40 (9H, с).

Довідковий приклад 5: Синтез сполуки X-5



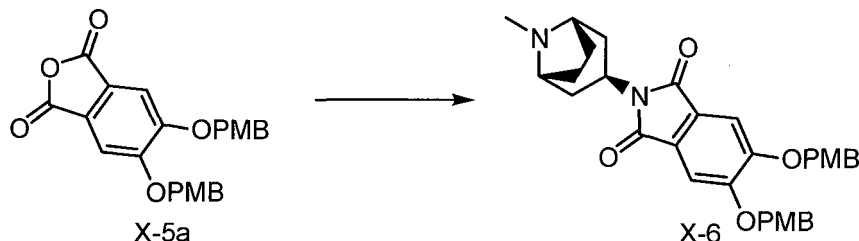
Стадія (1): Сполука X-5a → Сполука X-5

Сполуку X-5a (2,1 г, 5 ммоль) суспендували в толуолі (20 мл) і потім додавали хінуклідин-4-ілметанамін (0,74 г, 5,3 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 50°C впродовж 1 години. Додавали

оцтову кислоту (0,57 мл, 10 ммоль). Отриману суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником впродовж 3 днів. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водним розчином гідроксиду натрію, потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки X-5 (2,6 г, 95 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,35 (4H, д, $J=8,7$ Гц), 7,33 (2H, с), 6,90 (4H, д, $J=8,7$ Гц), 5,18 (4H, с), 3,82 (6H, с), 3,38 (2H, шир.с), 2,85-2,81 (6H, м), 1,42-1,38 (6H, м).

Довідковий приклад 6: Синтез сполуки X-6



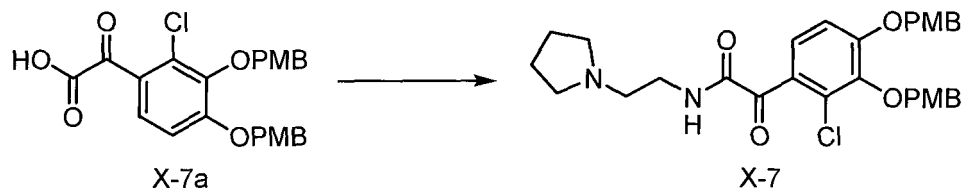
Стадія (1): Сполука X-5a \rightarrow Сполука X-6

Сполуку X-5a (2,1 г, 5 ммоль) використовували для синтезу сполуки X-6 таким самим методом, як в довідковому прикладі 5.

Отримана кількість: 2,18 г (80 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,36-7,32 (4H, м), 7,27 (2H, с), 6,91-6,87 (4H, м), 5,16 (4H, с), 4,59-4,49 (1H, м), 3,81 (6H, с), 3,24-3,20 (2H, м), 2,32-2,24 (2H, м), 2,20 (3H, с), 2,15-2,11 (2H, м), 1,88-1,82 (2H, м), 1,72-1,67 (2H, м).

Довідковий приклад 7: Синтез сполуки

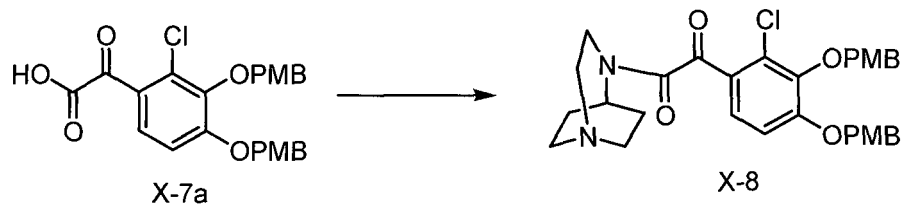


Стадія (1): Сполука X-7a \rightarrow Сполука X-7

Сполуку X-7a (0,48 мг, 4,2 ммоль) і триетиламін (0,58 мл, 4,2 ммоль) розчиняли в диметилацетаміді (12 мл) і потім додавали метансульфонілхлорид (0,3 мл, 3,9 ммоль) при -20°C . Суміш перемішували при -20°C впродовж 30 хвилин. Потім додавали аміноетилпіролідін (0,48 г, 4,2 ммоль) при 0°C . Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю гексан/етилацетат (що містить 3 % триетиламіну). Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки X-7 (0,75 г, 45 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,62 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,47-7,42 (1H, м), 7,34 (4H, дд, $J=8,7$, 2,3 Гц), 6,95-6,90 (3H, м), 6,85-6,81 (2H, м), 5,11 (2H, с), 4,96 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,80 (3H, с), 3,49 (2H, кв., $J=5,9$ Гц), 2,72-2,65 (2H, м), 2,58-2,50 (4H, м), 1,83-1,74 (4H, м).

Довідковий приклад 8: Синтез сполуки X-8



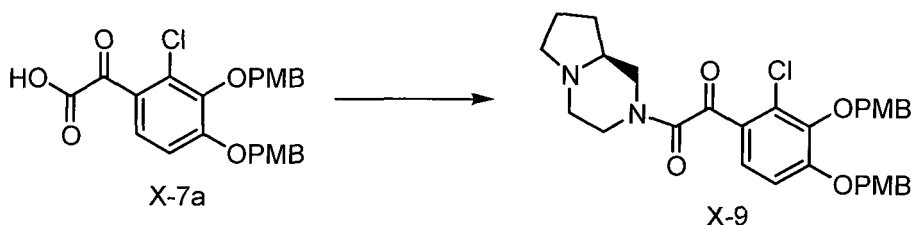
Стадія (1): Сполука X-7a \rightarrow Сполука X-8

Сполуку X-7a (0,5 г, 3,9 ммоль) використовували для синтезу сполуки X-7 таким самим методом, як в довідковому прикладі 7.

Отримана кількість: 0,62 г (39 %)

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,69-7,65 (1H, м), 7,47-7,45 (2H, м), 7,39 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,31-7,26 (2H, м), 7,01-6,97 (2H, м), 6,87-6,83 (2H, м), 5,25 (2H, с), 4,91 (2H, с), 3,78 (3H, с), 3,74 (3H, с), 3,08-2,89 (7H, м), 1,97-1,69 (6H, м).

Довідковий приклад 9: Синтез сполуки X-9



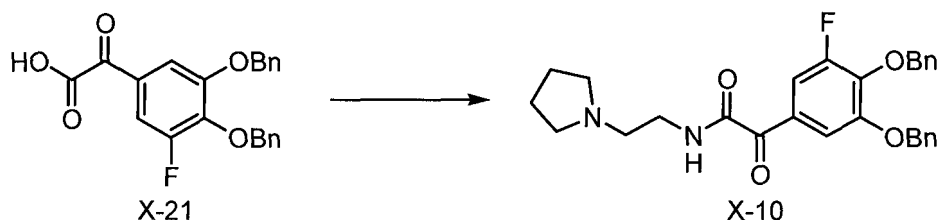
Стадія (1): Сполука X-7a \rightarrow Сполука X-9

Сполуку X-7a (0,5 г, 3,9 ммоль) використовували для синтезу сполуки X-9 таким самим методом, як в довідковому прикладі 7.

Отримана кількість: 0,64 г (43 %)

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,69 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 7,34 (4H, т, $J=8,2$ Гц), 6,99 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 6,93 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 6,83 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 5,13 (2H, с), 4,95 (2H, с), 4,72-4,55 (1H, м), 3,84 (3H, с), 3,80 (3H, с), 3,77-3,61 (1H, м), 3,14-2,94 (3H, м), 2,32-2,03 (3H, м), 1,92-1,76 (3H, м), 1,50-1,34 (1H, м).

Довідковий приклад 10: Синтез сполуки X-10



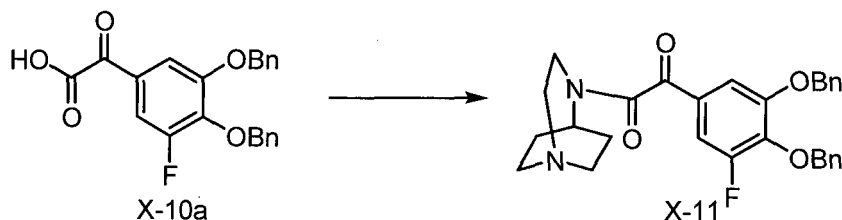
Стадія (1): Сполука X-21 \rightarrow Сполука X-10

Сполуку X-21 (1,9 г, 5,0 ммоль) і діізопропілетиламін (1,3 мл, 7,5 ммоль) розчиняли в дихлорметані (25 мл) і потім додавали дифенілхлорфосфат (1,2 мл, 6,5 ммоль) при 0°C . Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. Потім додавали аміноетилпіролідін (0,68 г, 6 ммоль) при 0°C . Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю гексан/етилацетат (що містить 3 % триетиламіну). Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки X-10 (0,56 г, 19 %).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,85 (1H, т, $J=5,8$ Гц), 7,58-7,32 (12H, м), 5,25 (2H, с), 5,22 (2H, с), 3,37-3,35 (2H, м), 2,56-2,54 (2H, м), 1,72-1,65 (3H, м).

Сполуки, показані нижче, використовували для синтезу кожної цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в довідковому прикладі 10.

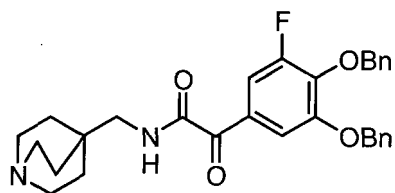
Довідковий приклад 11: Синтез сполуки X-11



Отримана кількість: 0,37 г (15 %)

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,49-7,21 (15H, м), 5,28 (2H, с), 5,23 (2H, с), 2,99-2,72 (7H, м), 2,02-1,55 (6H, м).

Довідковий приклад 12: Синтез сполуки X-12

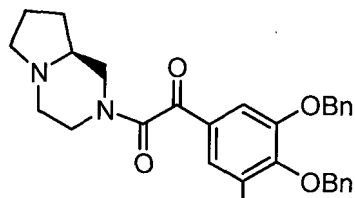


X-12

Отримана кількість: 0,52 г (20 %)

^1H -ЯМР (DMSO- D_6) δ : 8,82 (1H, т, $J=6,3$ Гц), 7,57-7,20 (10H, м), 5,24 (2H, с), 5,23 (2H, с), 3,02 (2H, д, $J=6,4$ Гц), 2,74-2,70 (6H, шир.м), 1,33-1,29 (6H, шир.м).

Довідковий приклад 13: Синтез сполуки X-13

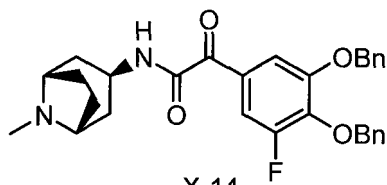


X-13

Отримана кількість: 0,88 г (36 %)

^1H -ЯМР (DMSO- D_6) δ : 7,49-7,32 (12H, м), 5,28 (2H, с), 5,24 (2H, с), 3,41-2,82 (8H, м), 2,14-1,63 (5H, м).

Довідковий приклад 14: Синтез сполуки X-14

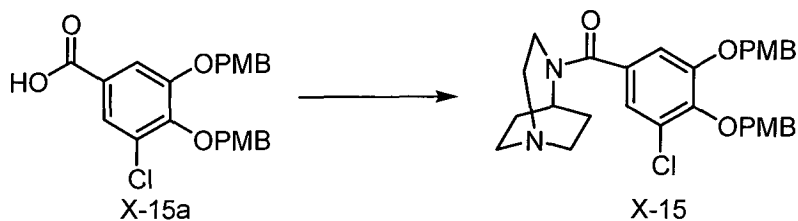


X-14

Отримана кількість: 1,0 г (39 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,97 (1H, шир.с), 7,93-7,90 (1H, м), 7,56-7,30 (10H, м), 5,25 (2H, с), 5,16 (2H, с), 4,16-4,11 (1H, м), 3,24 (1H, шир.с), 2,34-2,18 (6H, м), 1,84-1,71 (5H, м).

Довідковий приклад 15: Синтез сполуки X-15



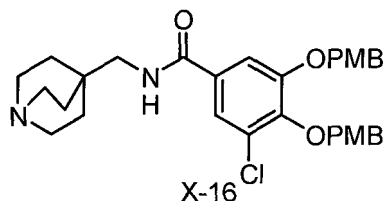
X-15a

X-15

Отримана кількість: 0,85 г (50 %)

$[\text{M}+\text{H}] = 537,25$

Довідковий приклад 16: Синтез сполуки

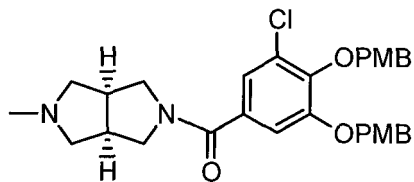


X-16

Отримана кількість: 2,0 г (71 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,41 (1H, с), 7,36-7,27 (5H, м), 6,91 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 6,81 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 6,28 (1H, шир.с), 5,06 (2H, с), 5,02 (2H, с), 3,82 (3H, с), 3,78 (3H, с), 3,19 (2H, д, $J=6,3$ Гц), 2,90-2,86 (6H, м), 1,41-1,38 (6H, м).

Довідковий приклад 17: Синтез сполуки X-17

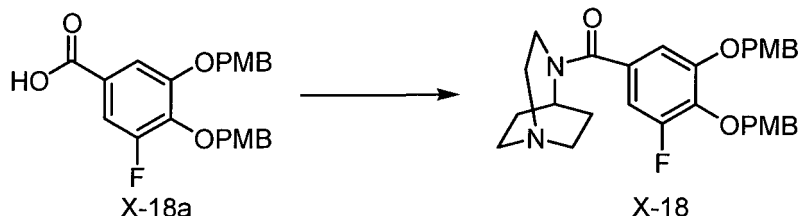


X-17

Отримана кількість: 1,3 г (49 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,34 (4H, дд, $J=8,8, 2,6$ Гц), 7,11 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,02 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 6,91 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 6,83 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 5,06 (2H, шир.с), 5,00 (2H, шир.с), 3,98 (1H, с), 3,83 (3H, д, $J=10,2$ Гц), 3,80 (3H, с), 3,54 (2H, с), 3,25 (1H, с), 2,82 (2H, с), 2,42 (6H, дд, $J=53,5, 20,3$ Гц).

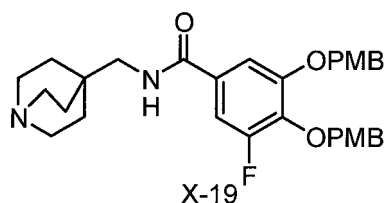
Довідковий приклад 18: Синтез сполуки X-18



Отримана кількість: 0,39 г (32 %)

$[\text{M}+\text{H}] = 521,35$

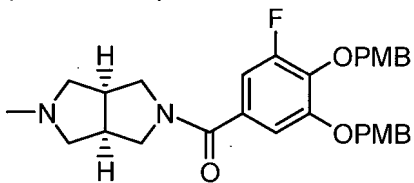
Довідковий приклад 19: Синтез сполуки X-19



Отримана кількість: 1,3 г (50 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,34 (2H, дд, $J=11,5, 2,8$ Гц), 7,31-7,27 (2H, м), 7,24 (1H, д, $J=1,6$ Гц), 7,01 (1H, дд, $J=10,4, 1,9$ Гц), 6,92 (2H, дт, $J=9,3, 2,4$ Гц), 6,82 (2H, дт, $J=9,2, 2,4$ Гц), 5,95 (1H, т, $J=6,1$ Гц), 5,08 (4H, с), 3,82 (3H, с), 3,79 (3H, с), 3,20 (2H, д, $J=6,4$ Гц), 2,91-2,87 (6H, м), 1,42-1,38 (6H, м).

Довідковий приклад 20: Синтез сполуки X-20

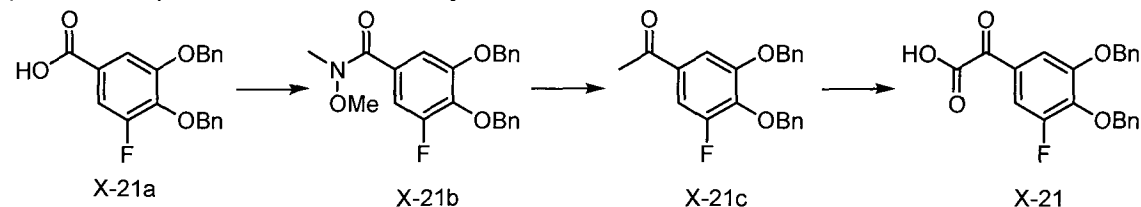


X-20

Отримана кількість: 1,1 г (42 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,33 (4H, дд, $J=13,1, 8,6$ Гц), 6,91-6,79 (6H, м), 5,05 (4H, с), 4,00-3,89 (1H, м), 3,82 (3H, с), 3,77 (3H, дд, $J=18,3, 6,6$ Гц), 3,59 (1H, т, $J=20,3$ Гц), 3,21 (1H, д, $J=28,7$ Гц), 2,85 (1H, с), 2,57 (1H, д, $J=39,9$ Гц), 2,35 (3H, с), 1,81 (5H, с).

Довідковий приклад 21: Синтез сполуки X-21



Стадія (1): Сполука X-21a \rightarrow Сполука X-21b

Сполуку X-21a (13,5 г, 38 ммоль) суспендували в дихлорметані (100 мл) і потім додавали послідовно N, O-диметилгідроксиаміну гідрохлорид (5,6 г, 57 ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (11 г, 57 ммоль) і триетиламін (7,94 мл, 57 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли

дихлорметаном і водою. Отриманий розчин потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки X-21b (15,1 г, 100 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,42-7,26 (12H, м), 7,16 (2H, д, $J=10,4$ Гц), 5,17 (2H, с), 5,13 (2H, с), 3,48 (3H, с), 3,32 (3H, с).

Стадія (2): Сполука X-21b \rightarrow Сполука X-21c

Сполуку X-21b (15,1 г, 38 ммоль) суспендували в тетрагідрофурані (320 мл) і потім додавали метилмагнійбромід (0,99 моль/л в тетрагідрофурані, 77 мл 76 ммоль) при 0°C . Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію, потім екстрагували етилацетатом і промивали водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки X-21c (13 г, 97 %).

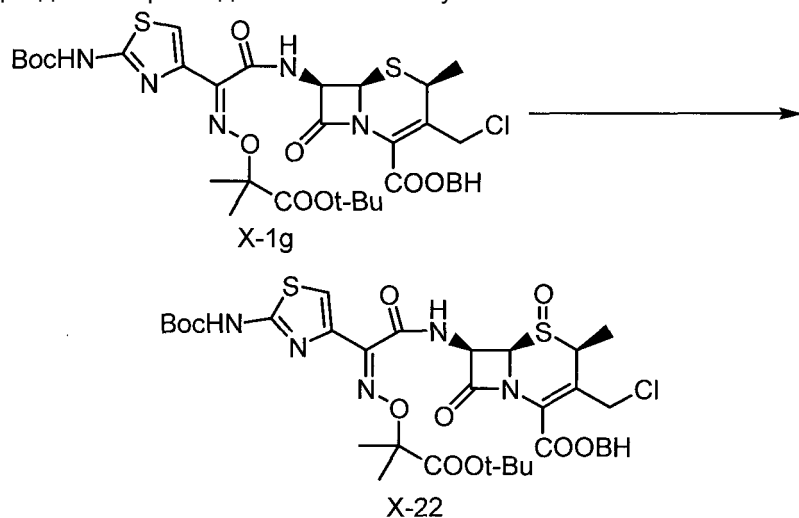
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,44-7,26 (12H, м), 5,21 (2H, с), 5,16 (2H, с), 2,52 (3H, с).

Стадія (2): Сполука X-21c \rightarrow Сполука X-21

Сполуку X-21c (13 г, 37 ммоль) розчиняли в піридині (200 мл) і потім додавали діоксид селену (10,3 г, 93 ммоль). Суміш перемішували при 80°C впродовж 1 дня. Реакційну суміш фільтрували і випаровували. Залишок розбавляли водним розчином хлористоводневої кислоти і етилацетатом, потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки X-21 (11,5 г, 82 %).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,52-7,48 (3H, м), 7,44-7,32 (9H, м), 5,27 (2H, с), 5,23 (2H, с).

Довідковий приклад 22: Синтез сполуки X-22



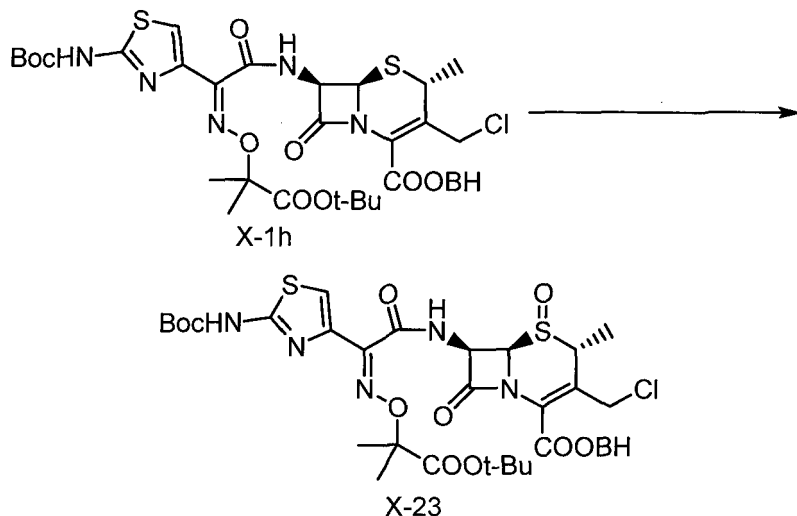
Стадія (1): Сполука X-1g \rightarrow Сполука X-22

Розчин сполуки X-1g (4,20 г, 5,0 ммоль) в дихлорметані (20 мл) охолоджували до -40°C . Додавали по краплях розчин м-хлор-пербензойної кислоти (1,46 г, 5,5 ммоль) в дихлорметані (20 мл). Після перемішування при -40°C впродовж 30 хвилин, додавали 15 % водний розчин тіосульфату натрію, випаровували дихлорметан при зниженому тиску, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали 5 % водним розчином гідрокарбонату натрію, потім насиченим сольовим розчином, і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, потім концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням сполуки X-22 у вигляді жовтої піни.

Вихід: 2,59 г (60 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,43 (9H, с), 1,59 (3H, с), 1,60 (3H, с), 1,61 (9H, с), 1,78 (3H, д, $J=7,53$ Гц), 3,48 (1H, кв., $J=7,53$ Гц), 4,05 (1H, д, $J=12,61$ Гц), 4,74 (1H, дд, $J=4,96$, 1,38 Гц), 5,17 (1H, д, $J=12,67$ Гц), 6,25 (1H, дд, $J=9,98$, 4,96 Гц), 6,95 (1H, с), 7,28-7,44 (11H, м), 8,09 (1H, д, $J=9,98$ Гц), 8,30 (1H, с).

Довідковий приклад 23: Синтез сполуки X-23



Стадія (1): Сполука X-1h → Сполука X-23

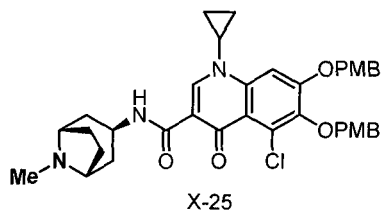
Із сполуки X-1h (4,20 г, 5,0 ммоль) отримували сполуку X-23 у вигляді білої твердої речовини, використовуючи такий самий метод, як в довідковому прикладі 22.

Вихід: 2,26 г (53 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,39 (3H, д, J=7,47 Гц), 1,42 (9H, с), 1,53 (9H, с), 1,59 (3H, с), 1,60 (3H, с), 3,88 (1H, кв., J=7,47 Гц), 4,34 (1H, д, J=12,05 Гц), 4,59 (1H, д, J=5,03 Гц), 4,63 (1H, д, J=12,05 Гц), 6,31 (1H, дд, J=9,76, 5,03 Гц), 7,00 (1H, с), 7,25-7,48 (11H, м), 7,95 (1H, д, J=9,76 Гц), 8,19 (1H, с).

Довідковий приклад 25: Синтез сполуки X-25

Сполука X-25: 5-хлор-1-циклопропіл-6,7-біс((4-метокси-бензил)окси)-N-((1R, 3r, 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід



До розчину 5-хлор-1-циклопропіл-6,7-біс((4-метоксибензил)-окси)-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (WO2013052568A1, 8 г, 14,93 ммоль) і (1R, 5S) -8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-аміну дигідрохлориду (3,34 г, 15,7 ммоль) в DCM (700 мл) додавали DIPEA (9,12 мл, 52,2 ммоль) і PyBOP (9,32 г, 17,9 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували впродовж ночі і потім концентрували, і отриманий залишок очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі (120 г колонка, 0-10 % MeOH в DCM). Виділений продукт знову очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі (24 г колонка, 0-10 % MeOH в DCM) з отриманням сполуки X-25 (4,64 г, 47 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

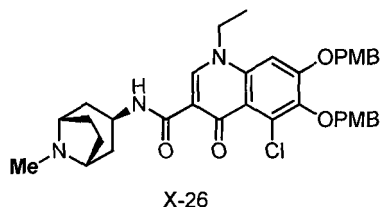
LCMS: (M+H)⁺: 658,2.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 10,46 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,33 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,87 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,35 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,04 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,62-3,69 (м, 1H), 3,02-3,16 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,90-2,15 (м, 6H), 1,60 (д, J=13,9 Гц, 2H), 1,25-1,35 (м, 2H), 0,99-1,07 (м, 2H).

Довідковий приклад 26: Синтез сполуки X-26

Сполука X-26:

5-хлор-1-етил-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-N-((1R, 3r, 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)-4-оксо-1,4-дигідро-хінолін-3-карбоксамід



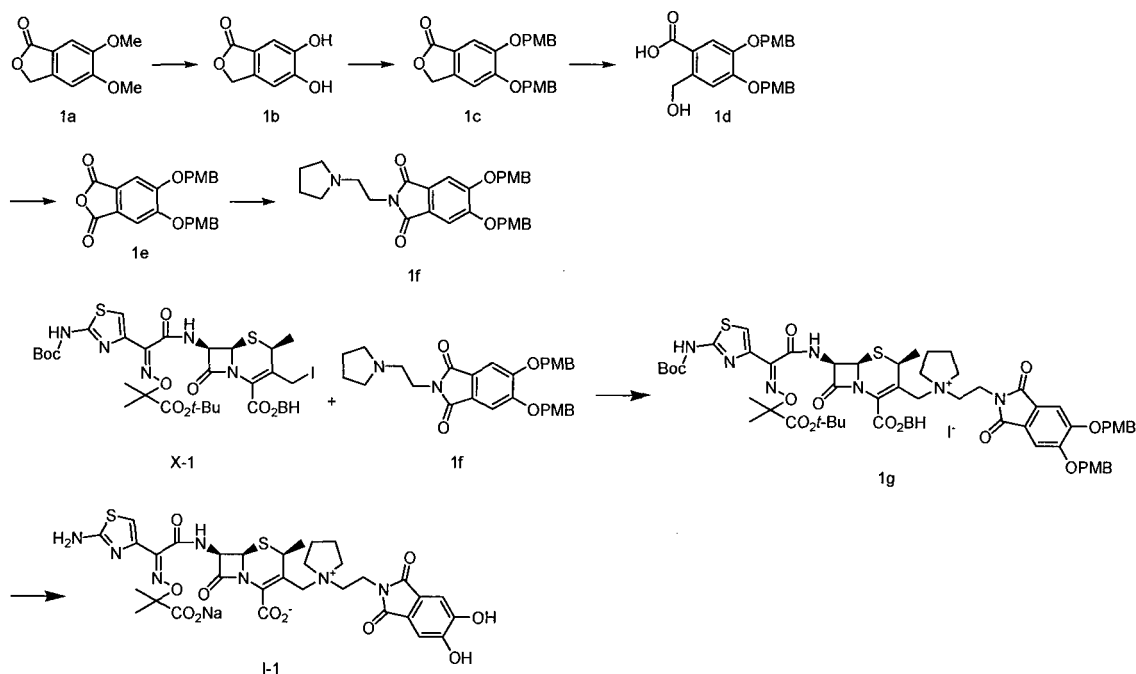
До розчину 5-хлор-1-етил-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (WO2013052568A1, 10,0 г, 19,1 ммоль) і (1R, 5S)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-аміну

дигідрохлориду (4,07 г, 19,1 ммоль) в DCM (800 мл) додавали DIPEA (11,7 мл, 66,8 ммоль) і PyBOP (11,92 г, 22,90 ммоль) при кімнатній температурі, і реакційну суміш перемішували впродовж 0,5 години. Суміш концентрували, і отриманий залишок очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі (120 г колонка, 0-10 % MeOH в DCM). Фракції, що містять продукт, об'єднували і промивали послідовно насиченим водним розчином NaHCO_3 , сольовим розчином і водою. Продукт повторно очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі (24 г колонка, 0-10 % MeOH в DCM) з отриманням сполуки X-26 (5,95 г, 48 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 646,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 10,71 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,41 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,96 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 6,87 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 4,31 (кв., $J=6,4$ Гц, 1H), 4,17 (кв., $J=7,3$ Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,40-3,55 (м, 2H), 2,58-2,73 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,31-2,41 (м, 2H), 2,20-2,30 (м, 2H), 2,01 (д, $J=14,9$ Гц, 2H), 1,41 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Приклад 1: Синтез сполуки I-1



Стадія (1): Сполука 1a → Сполука 1b

Сполуку 1a (14,53 г, 74,8 ммоль) розчиняли в дихлорметані (150 мл) і потім додавали по краплях трибромід бору (50 г, 200 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли крижаною водою і випаровували. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали водою. В результаті отримували сполуку 1b (11,2 г, 90 %).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,18 (1H, с), 9,66 (1H, с), 7,06 (1H, с), 6,92 (1H, с), 5,16 (2H, с).

Стадія (2): Сполука 1b → Сполука 1c

Сполуку 1b (13,20 г, 79 ммоль) розчиняли в диметилацетаміді (130 мл) і потім додавали послідовно карбонат калію (32,9 г, 238 ммоль), п-метоксибензилхлорид (26,0 мл, 191 ммоль) і йодид натрію (11,91 г, 79 ммоль). Суміш перемішували при 50°C впродовж 1 години. Реакційну суміш виливали у воду. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали водою і діізопропіловим ефіром. В результаті отримували сполуку 1c (37,32 г, 116 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,37-7,33 (5H, м), 6,92-6,88 (5H, м), 5,16 (2H, с), 5,16 (2H, с), 5,12 (2H, с), 3,82 (3H, с), 3,81 (3H, с).

Стадія (3): Сполука 1c → Сполука 1d

Водний розчин 2 моль/л гідроксиду натрію (119 мл, 237 ммоль) додавали до розчину усієї отриманої кількості сполуки 1c (37,32 г, 79 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл) і метанолі (30 мл). Отриманий розчин перемішували при 70°C впродовж 1 години. До реакційної суміші додавали воду і водний розчин 2 моль/л хлористоводневої кислоти (120 мл). Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали водою з отриманням сполуки 1d (42,71 г, 127 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,69 (1H, с), 7,36-7,34 (4H, м), 7,02 (1H, с), 6,91-6,87 (4H, м), 5,15 (2H, с), 5,09 (2H, с), 4,73 (2H, с), 4,69 (1H, шир.с), 3,81 (3H, с), 3,80 (3H, с).

Стадія (4): Сполука 1d → Сполука 1e

Всю отриману кількість сполуки 1d (42,71 г, 79 ммоль) суспендували в ацетоні (350 мл) і потім додавали реагент Джонса (2,67 моль/л, 71,0 мл, 190 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C

впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і водою, потім додавали бісульфіт натрію при 0°C. Отриманий розчин потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки 1e (26,94 г, 81 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,38 (2H, c), 7,35 (4H, д, J=8,1 Гц), 6,92 (4H, д, J=8,1 Гц), 5,21 (4H, c), 3,82 (6H, c).

Стадія (5): Сполука 1e → Сполука 1f

Сполуку 1e (1,88 г, 4,5 ммоль) суспендували в толуолі (20 мл), і потім додавали аміноетилпіролідін (0,60 мл, 4,7 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Додавали оцтову кислоту (0,28 мл, 4,9 ммоль). Отриману суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водним розчином гідроксиду натрію, потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки 1f (2,10 г, 91 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,36-7,32 (6H, м), 6,92-6,89 (4H, м), 5,17 (4H, c), 3,81 (6H, c), 3,78-3,73 (2H, м), 2,72-2,68 (2H, м), 2,56 (4H, шир.с), 1,74 (4H, шир.с).

Стадія (6): Сполука X-1 + Сполука 1f → Сполука 1g → Сполука I-1

Сполуку 1f (517 мг, 1,0 ммоль) додавали до розчину сполуки X-1 (932 мг, 1,00 ммоль) в диметилформаміді (2 мл) при 0°C, і отриманий розчин перемішували при 0°C впродовж 1 дня. Реакційну суміш повільно додавали до 5 % сольового розчину (30 мл) (що містить 1,5 г бісульфіту натрію) при 0°C. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали водою і потім суспендували у воді. Суспензію ліофілізували з отриманням сполуки 1g у вигляді помаранчевої твердої речовини. Отриману сполуку 1g використовували без очищення в наступній реакції.

Всю кількість отриманої сполуки 1g розчиняли в дихлорметані (10 мл), і розчин охолоджували до -40°C. Потім послідовно додавали анізол (1,3 мл, 12 ммоль) і розчин 2 моль/л хлориду алюмінію (6,00 мл, 12 ммоль) в нітрометані. Отриману суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш розчиняли у воді, водному розчині 2 моль/л хлористоводневої кислоти і ацетонітрилі. Отриманий розчин потім промивали діізопропіловим ефіром. У водну фазу додавали смолу HP20-SS, і потім відганяли ацетонітрил при зниженому тиску. Отриману рідку суміш очищали колонковою хроматографією на октадецилсиліл-зв'язаному силікагелі. До отриманого розчину цільової сполуки додавали смолу HP20-SS, і потім відганяли ацетонітрил при зниженому тиску. Отриману рідку суміш очищали колонковою хроматографією на смолі HP20-SS. До отриманого розчину цільової сполуки додавали водний розчин 0,2 N гідроксиду натрію до тих пір, поки величина рН не досягала 6,0. Після цього додавали шматочок сухого льоду. Отриманий розчин концентрували при зниженому тиску і потім ліофілізували з отриманням сполуки I-1 у вигляді помаранчевого порошку.

Отримана кількість: 163,5 мг (18 %).

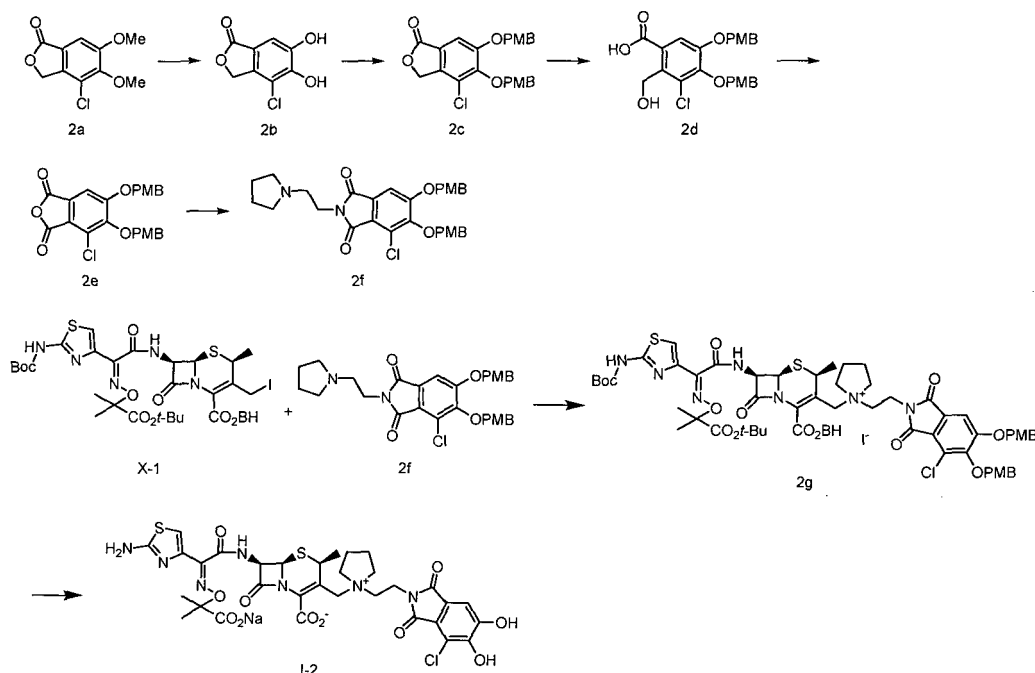
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 6,99 (3H, c), 5,80 (1H, д, J=4,6 Гц), 5,47 (1H, д, J=4,6 Гц), 5,07 (1H, д, J=14,1 Гц), 4,30 (1H, д, J=14,1 Гц), 4,11 (1H, д, J=6,3 Гц), 4,00 (2H, шир.с), 3,69-3,52 (6H, м), 2,23 (4H, шир.с), 1,59 (3H, д, J=5,8 Гц), 1,53 (3H, c), 1,51 (3H, c).

Елементний аналіз: C₃₂H₃₄N₇O₁₁S₂Na(H₂O)_{4,8}

Розраховано: C, 44,37; H, 5,07; N, 11,32; S, 7,40; Na, 2,65 (%)

Отримано: C, 44,29; H, 4,98; N, 11,52; S, 7,27; Na, 2,76 (%)

Приклад 2: Синтез сполуки I-2



Стадія (1): Сполука 2a → Сполука 2b

Сполуку 2a (2,33 г, 10,2 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 1 прикладу 1.

Отримана кількість: 2,00 г (98 %)

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 10,55 (2H, шир.с), 7,09 (1H, с), 5,22 (2H, с).

Стадія (2): Сполука 2b → Сполука 2c

Сполуку 2b (2,00 г, 9,97 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 2 прикладу 1.

Отримана кількість: 4,85 г (110 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,39-7,37 (3H, м), 7,31 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,94 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,83 (2H, д, J=8,7 Гц), 5,18 (2H, с), 5,11 (2H, с), 5,09 (2H, с), 3,84 (3H, с), 3,80 (3H, с).

Стадія (3): Сполука 2c → Сполука 2d

Всю отриману кількість сполуки 2c (4,85 г, 9,97 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 3 прикладу 1.

Отримана кількість: 4,46 г (98 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,62 (1H, с), 7,36 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,33 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,92 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,83 (2H, д, J=8,5 Гц), 5,09 (2H, с), 5,04 (2H, с), 4,99 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,80 (3H, с).

Стадія (4): Сполука 2d → Сполука 2e

Сполуку 2d (4,46 г, 9,72 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 4 прикладу 1.

Отримана кількість: 3,32 г (75 %, що містить сполуку 2c)

Отриману сполуку 2e використовували без очищення в наступній реакції.

Стадія (5): Сполука 2e → Сполука 2f

Сполуку 2e (2,36 г, 5,19 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 5 прикладу 1.

Отримана кількість: 0,98 г (34 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,39-7,36 (3H, м), 7,30 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,94 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,82 (2H, д, J=8,7 Гц), 5,16 (2H, с), 5,03 (2H, с), 3,84 (3H, с), 3,80-3,77 (5H, м), 2,73 (2H, т, J=6,8 Гц), 2,61-2,56 (4H, м), 1,77-1,74 (4H, м).

Стадія (6): Сполука X-1 + Сполука 2f → Сполука 2g

Сполуку X-1 (932 мг, 1,00 ммоль) і сполуку 2f (551 мг, 1,00 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1.

Отримана кількість: 124,3 мг (13 %)

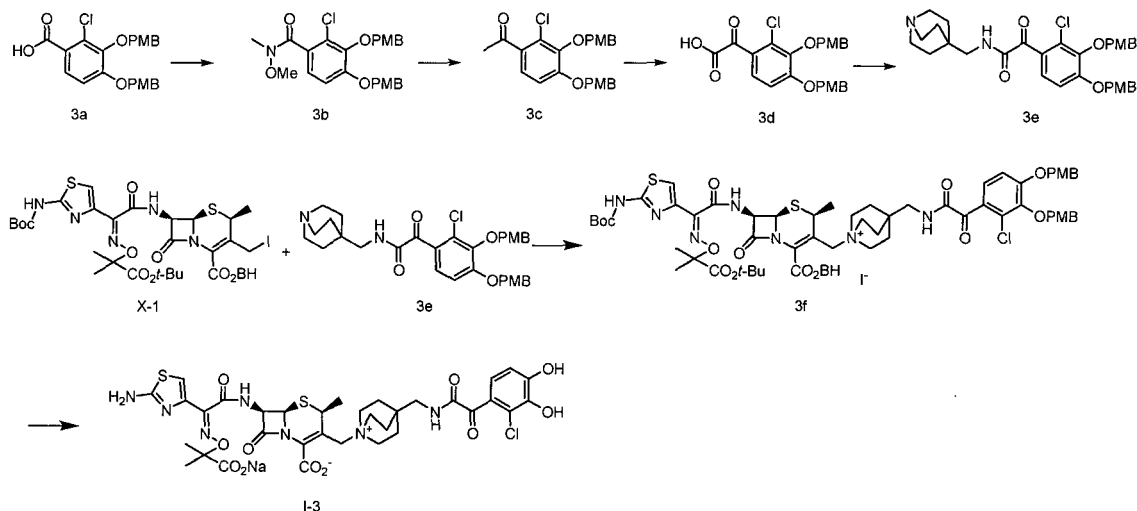
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,31 (1H, дд, J=7,78, 1,53 Гц), 7,07 (1H, дд, J=1,78, 1,53 Гц), 6,98 (1H, с), 6,83 (1H, т, J=7,78 Гц), 5,89 (1H, д, J=4,96 Гц), 5,38 (1H, д, J=4,96 Гц), 4,31 (1H, т, J=7,32 Гц), 4,11-3,94 (4H, м), 3,51 (1H, д, J=17,23 Гц), 3,11 (3H, шир.с), 2,83-2,72 (2H, м), 2,61-2,41 (5H, м), 2,19 (1H, шир.с), 2,13 (1H, шир.с), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

Елементний аналіз: C₃₂H_{32,8}ClN₇O₁₁S₂Na_{1,2}(H₂O)_{6,7}

Розраховано: С, 40,92; Н, 4,96; Cl, 3,77; N, 10,44; S, 6,83; Na, 2,94 (%)

Отримано: С, 40,77; Н, 4,91; Cl, 3,53; N, 10,72; S, 6,99; Na, 2,94 (%)

Приклад 3: Синтез сполуки І-3



Стадія (1): Сполука 3а → Сполука 3b

Сполуку 3а (60 г, 140 ммоль) суспендували в дихлорметані (300 мл) і потім послідовно додавали N, О-диметилгідроксиламіну гідрохлорид (16,5 г, 169 ммоль) і 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (32,2 г, 168 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 дня. Потім послідовно додавали N, О-диметилгідроксиламіну гідрохлорид (4,10 г, 42 ммоль) і 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (8,05 г, 42 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Потім послідовно додавали N, О-диметилгідроксиламіну гідрохлорид (4,10 г, 42 ммоль) і 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (8,05 г, 42 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і водою. Отриманий розчин потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки 3b (62,07 г, 94 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,36-7,32 (4H, м), 7,02 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 6,93-6,89 (3H, м), 6,81 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 5,06 (2H, с), 4,98 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,79 (3H, с), 3,45-3,31 (6H, шир.м).

Стадія (2): Сполука 3b → Сполука 3c

Сполуку 3b (18,88 г, 40 ммоль) суспендували в тетрагідрофурані (380 мл) і потім додавали метилмагнійбромід (0,99 моль/л в тетрагідрофурані, 81 мл 80 ммоль) при 0°C . Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду амонію, потім екстрагували етилацетатом і промивали водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки 3c (13,19 г, 77 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,39-7,33 (5H, м), 6,93-6,91 (3H, м), 6,83 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 5,09 (2H, с), 4,96 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,80 (3H, с), 2,62 (3H, с).

Стадія (3): Сполука 3c → Сполука 3d

Сполуку 3c (13,19 г, 31 ммоль) розчиняли в піридині (130 мл) і потім додавали діоксид селену (8,57 г, 77 ммоль). Суміш перемішували при 80°C впродовж 1 дня. Реакційну суміш фільтрували і випаровували. Залишок розбавляли водним розчином хлористоводневої кислоти і етилацетатом, потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки 3d (12,41 г, 88 %).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,60 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,46 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,37 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,28 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 6,99 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 6,85 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 5,24 (2H, с), 4,92 (2H, с), 3,78 (3H, с), 3,74 (3H, с).

Стадія (4): Сполука 3d → Сполука 3e

Сполуку 3d (2,28 г, 5,0 ммоль) розчиняли в диметилацетаміді (20 мл) і потім послідовно додавали 4-амінометилхінуклідин (2,10 г, 15,0 ммоль), гідроксибензо-триазол (0,74 г, 5,50 ммоль) і 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодііміду гідрохлорид (1,05 г, 5,50 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 дня і при 40°C впродовж 1 дня. Реакційну суміш розбавляли водним розчином

хлористоводневої кислоти і перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водним розчином гідроксиду натрію, потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали етилацетатом з отриманням сполуки 3e (0,50 г, 17 %).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,80 (1H, т, J=6,4 Гц), 7,50 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,46 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,28 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,99 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,85 (2H, д, J=8,7 Гц), 5,22 (2H, с), 4,90 (2H, с), 3,78 (3H, с), 3,74 (3H, с), 3,01 (2H, д, J=6,4 Гц), 2,81 (6H, т, J=7,6 Гц), 1,37 (6H, т, J=7,6 Гц).

Стадія (2): Сполука X-1 + Сполука 3e → Сполука 3f

Сполуку X-1 (745 мг, 0,80 ммоль) і сполуку 3e (463 мг, 0,80 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1.

Отримана кількість: 284,2 мг (35 %)

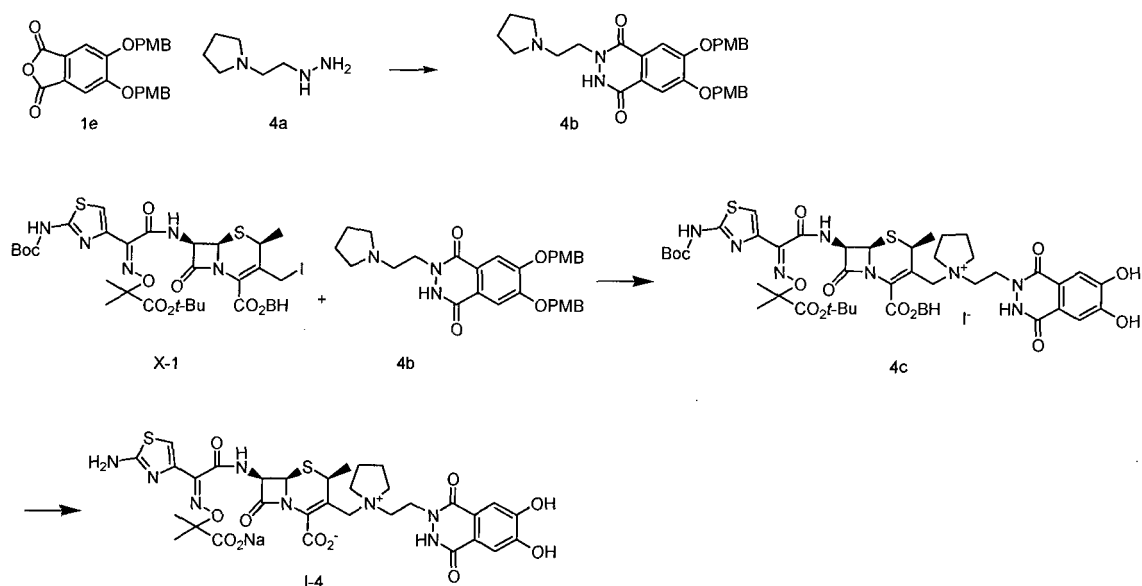
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,31 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,01 (1H, с), 6,88 (1H, д, J=8,7 Гц), 5,84 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,45 (1H, д, J=4,8 Гц), 4,65 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,11-4,05 (2H, м), 3,60-3,42 (6H, м), 3,36 (2H, с), 1,95 (6H, т, J=7,8 Гц), 1,57 (3H, д, J=6,9 Гц), 1,52 (3H, с), 1,51 (3H, с).

Елементний аналіз: C₃₄H₃₇ClN₇O₁₁S₂Na(H₂O)_{6,4}

Розраховано: C, 42,65; H, 5,24; Cl, 3,70; N, 10,2; S, 6,70; Na, 2,40 (%)

Отримано: C, 42,61; H, 5,26; Cl, 3,83; N, 10,32; S, 6,71; Na, 2,43 (%)

Приклад 4: Синтез сполуки I-4



Стадія (1): Сполука 1e + Сполука 4a → Сполука 4b

Сполуку 1e (1,88 г, 4,5 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл) і потім додавали сполуку 4a (0,58 г, 4,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 дня. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали етанолом і діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки 4b (2,00 г, 84 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,80 (1H, с), 7,32 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,08 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,73 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,69 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,49 (1H, шир.с), 5,01 (2H, с), 4,65 (2H, с), 4,35 (2H, шир.с), 3,78 (3H, с), 3,76 (3H, с), 3,27-3,01 (6H, шир.м), 1,90 (4H, шир.с).

Стадія (2): Сполука X-1 + Сполука 4b → Сполука 4c

Сполуку X-1 (932 мг, 1,00 ммоль) і сполуку 4b (532 мг, 1,00 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1.

Отримана кількість: 64,5 мг (6 %)

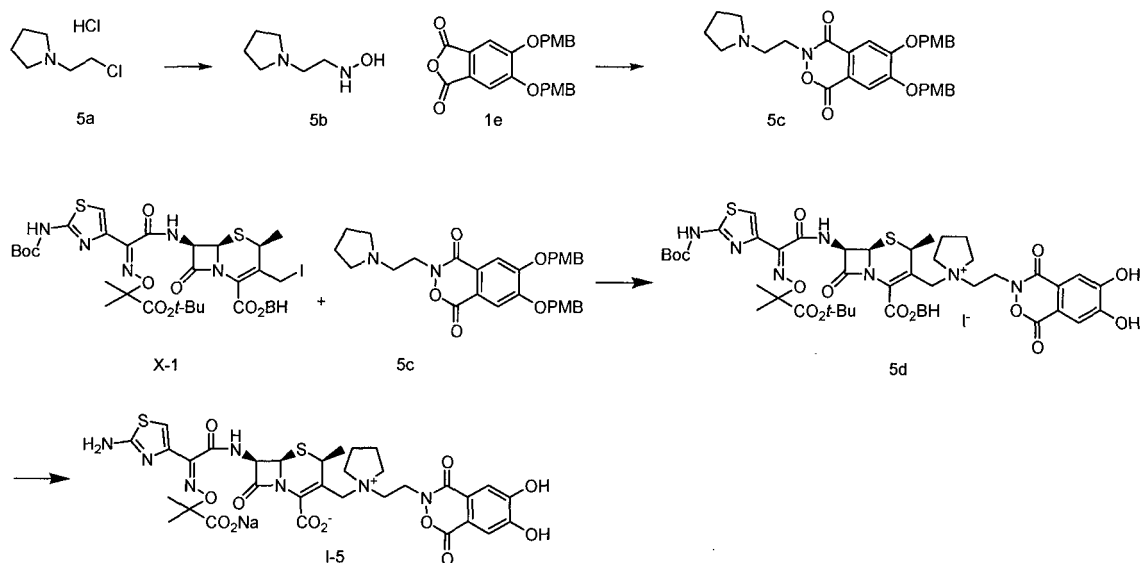
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,31 (1H, с), 7,15 (1H, с), 6,98 (1H, с), 5,79 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,45 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,03 (1H, д, J=14,2 Гц), 4,45 (2H, д, J=4,6 Гц), 4,25 (1H, д, J=14,2 Гц), 4,01 (1H, кв., J=7,0 Гц), 3,81-3,43 (6H, м), 2,24-2,06 (4H, м), 1,51-1,49 (9H, м).

Елементний аналіз: C₃₂H_{34,5}N₈O₁₁S₂Na_{1,5}(H₂O)_{10,3}

Розраховано: C, 38,77; H, 5,60; N, 11,30; S, 6,47; Na, 3,48 (%)

Отримано: C, 38,76; H, 5,45; N, 11,42; S, 6,34; Na, 3,49 (%)

Приклад 5: Синтез сполуки I-5



Стадія (1): Сполука 5a → Сполука 5b

Сполуку 5a (8,50 г, 50 ммоль) і гідроксиламіну гідрохлорид (5,21 г, 75 ммоль) розчиняли в етанолі (50 мл) і воді (25 мл) і потім додавали карбонат натрію (10,6 г, 100 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли етиловим ефіром і водним розчином гідроксиду натрію, потім розділяли і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Залишок піддавали вакуумній дистиляції (4 мм Hg, 116°C) з отриманням сполуки 5b (1,88 г, 29 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,09 (2H, шир.с), 2,75 (2H, шир.с), 2,57 (4H, шир.с), 1,78 (4H, шир.с).

Стадія (2): Сполука 5b + Сполука 1e → Сполука 5c

Сполуку 1e (2,10 г, 5,0 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл) і потім додавали сполуку 5b (0,65 г, 5,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 дня, при 50°C впродовж 2 годин і 80°C впродовж 4 годин. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали етанолом і діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки 5c (1,81 г, 68 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,69 (1H, с), 7,61 (1H, с), 7,39-7,36 (4H, м), 6,92-6,89 (4H, м), 5,23 (2H, с), 5,19 (2H, с), 4,19 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,81 (6H, с), 2,90 (2H, шир.с), 2,60 (4H, шир.с), 1,77 (4H, шир.с).

Стадія (3): Сполука X-1 + Сполука 5c → Сполука 5d

Сполуку X-1 (932 мг, 1,00 ммоль) і сполуку 5c (533 мг, 1,00 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1.

Отримана кількість: 158,9 мг (14 %)

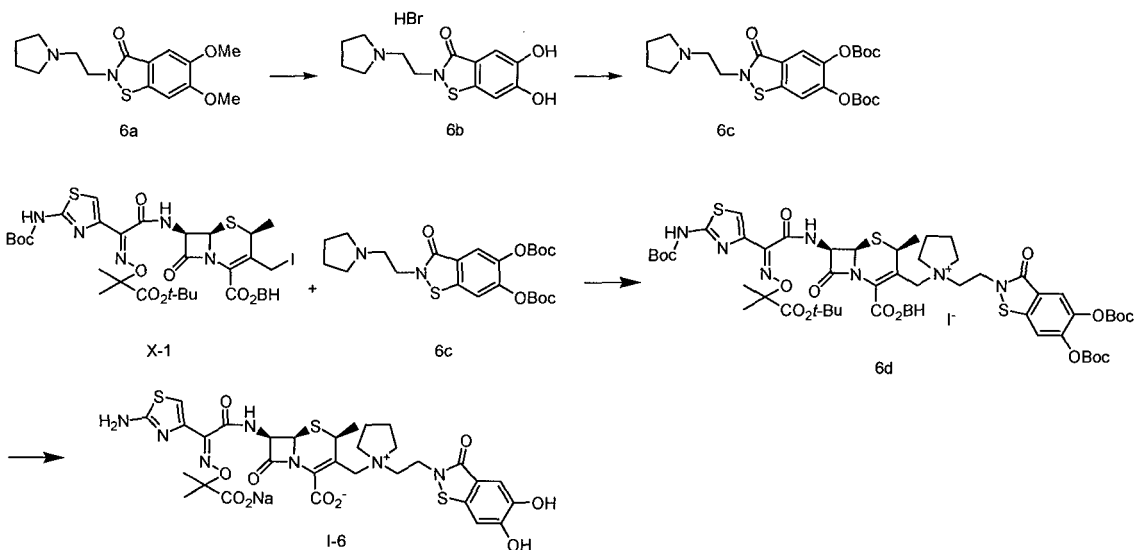
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,47 (1H, с), 7,40 (1H, с), 7,02 (1H, с), 5,81 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,48 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,04 (1H, д, J=14,3 Гц), 4,63-4,58 (1H, м), 4,32 (1H, д, J=14,2 Гц), 4,08 (1H, кв., J=7,0 Гц), 3,89-3,49 (6H, м), 2,22 (4H, шир.с), 1,58 (3H, д, J=7,2 Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

Елементний аналіз: C₃₂H₃₃,8N₇O₁₂S₂Na_{1,2}(H₂O)_{8,3}

Розраховано: С, 40,47; Н, 5,35; N, 10,32; S, 6,75; Na, 2,90 (%)

Отримано: С, 40,39; Н, 5,30; N, 10,59; S, 6,64; Na, 3,02 (%)

Приклад 6: Синтез сполуки I-6



Стадія (1): Сполука 6a \rightarrow Сполука 6b

Сполуку 6a (2,81 г, 9,11 ммоль) розчиняли в дихлорметані (30 мл) і потім додавали по краплях трибромід бору (2,5 мл, 26,4 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Потім додавали по краплях метанол (10 мл, 247 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш випаровували. В результаті, отримували сполуку 6b (5,53 г, 168 %). Отриману сполуку 6b використовували без очищення в наступній реакції.

Стадія (2): Сполука 6b \rightarrow Сполука 6c

Всю отриману кількість сполуки 6b (5,53 г, 9,11 ммоль) і триетиламін (5,68 мл, 41,0 ммоль) розчиняли в дихлорметані (30 мл) і потім послідовно додавали дитретбутилдикарбонат (6,35 мл, 27,3 ммоль) і N, N-диметил-4-амінопіридин (0,06 г, 0,5 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 дня. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали водним розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю гексан/етилацетат (що містить 3 % триетиламіну). Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 6c (1,27 г, 29 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,89 (1H, c), 7,47 (1H, c), 4,00 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,82 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,62 (4H, шир.с), 1,82 (4H, шир.с), 1,56 (18H, c).

Стадія (3): Сполука X-1 + Сполука 5c \rightarrow Сполука 5d

Сполуку X-1 (932 мг, 1,00 ммоль) і сполуку 5c (481 мг, 1,00 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1.

Отримана кількість: 175,2 мг (18 %)

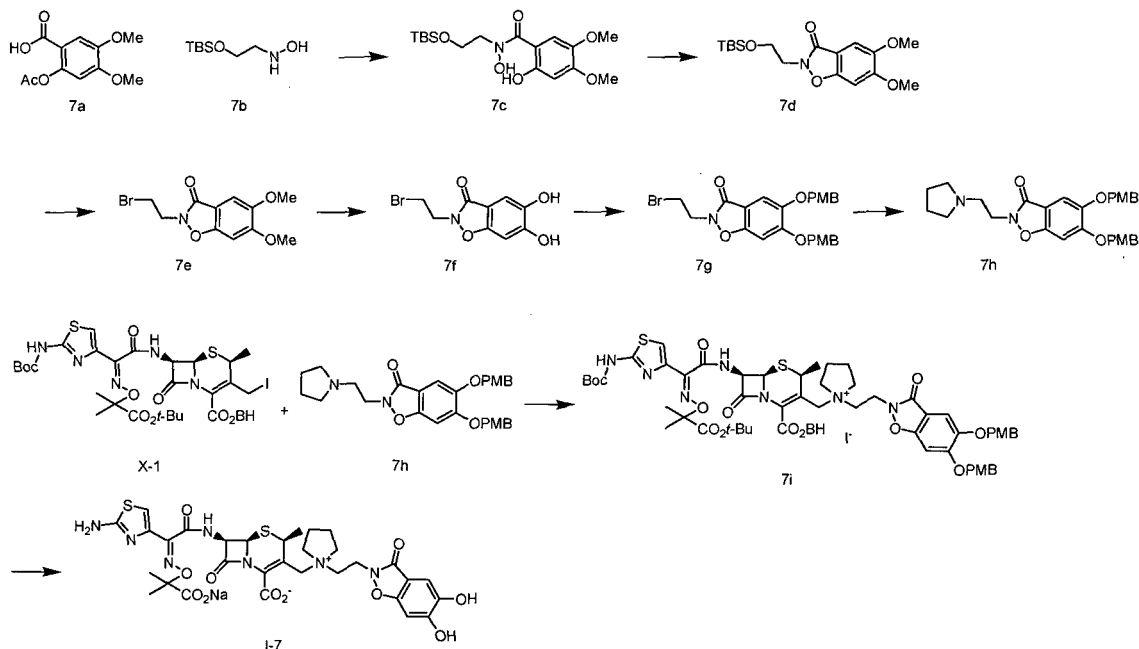
^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,33 (1H, c), 7,15 (1H, c), 7,02 (1H, c), 5,80 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,46 (1H, д, J=4,8 Гц), 4,47-4,25 (3H, м), 4,04 (1H, шир.с), 3,72-3,47 (6H, м), 2,22 (4H, шир.с), 1,56-1,50 (9H, м).

Елементний аналіз: $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_3\text{Na}(\text{H}_2\text{O})$ 7,4

Розраховано: C, 40,60; H, 5,36; N, 10,69; S, 10,49; Na, 2,51 (%)

Отримано: C, 40,65; H, 5,22; N, 10,88; S, 10,20; Na, 2,51 (%)

Приклад 7: Синтез сполуки I-7



Стадія (1): Сполука 7a + Сполука 7b → Сполука 7c

Сполуку 7a (10,0 г, 41,6 ммоль) суспендували в дихлорметані (100 мл) і потім додавали 1-хлор-N, N, 2-триметил-1-пропеніламін (6,1 мл, 45,8 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш додавали до суміші сполуки 7b (23,90 г, 125 ммоль) і бікарбонату натрію (17,65 г, 167 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) і воді (100 мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли водним розчином хлористоводневої кислоти (доводили до pH=5) і етилацетатом, потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю гексан/етилацетат. Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 7c (15,5 г, 101 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,39 (1H, c), 6,51 (1H, c), 4,02-3,98 (4H, m), 3,89 (3H, c), 3,82 (3H, c), 0,89 (9H, c), 0,09 (6H, c).

Стадія (2): Сполука 7c → Сполука 7d

Сполуку 7c (14,5 г, 39,0 ммоль) і трифенілфосфін (12,28 г, 46,8 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (150 мл) і потім додавали по краплях диметилазодикарбоксилат (2,7 моль/л в толуолі, 17,35 мл, 46,8 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Потім додавали по краплях суміш оцтової кислоти і метанолу (1:1) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 10 хвилин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і толуолом, потім розділяли і промивали насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в толуолі (150 мл) і гексані (100 мл) і зберігали при -20°C впродовж ночі. Реакційну суміш фільтрували і промивали сумішшю толуол/гексан (1/1). Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю гексан/етилацетат. Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 7d (6,37 г, 46 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,17 (1H, c), 6,67 (1H, c), 4,11 (2H, t, J=5,8 Гц), 3,95 (3H, c), 3,93-3,90 (5H, m), 0,83 (9H, c), -0,01 (6H, c).

Стадія (3): Сполука 7d → Сполука 7e

Трифенілфосфін (7,09 г, 27,0 ммоль) розчиняли в дихлорметані (60 мл) і потім додавали по краплях бром (1,30 мл, 25,3 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин. Потім додавали розчин сполуки 7d (6,37 г, 18,0 ммоль) в дихлорметані (20 мл) при 0°C. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш розбавляли водою і дихлорметаном, потім розділяли і промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю гексан/етилацетат. Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з

отриманням сполуки 7e (4,41 г, 81 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,17 (1H, c), 6,69 (1H, c), 4,37 (2H, т, $J=6,8$ Гц), 3,96 (3H, c), 3,91 (3H, c), 3,64 (2H, т, $J=6,8$ Гц).

Стадія (4): Сполука 7e \rightarrow Сполука 7f

Сполуку 7e (4,41 г, 14,6 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 1 прикладу 1.

Отримана кількість: 3,80 г (95 %)

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,91 (2H, шир.с), 6,94 (1H, c), 6,73 (1H, c), 4,24 (2H, шир.с), 3,76 (2H, шир.с).

Стадія (5): Сполука 7f \rightarrow Сполука 7g

Сполуку 7f (3,80 г, 13,87 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 2 прикладу 1.

Отримана кількість: 7,25 г (102 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,36-7,33 (4H, м), 7,23 (1H, c), 6,93-6,87 (4H, м), 6,71 (1H, c), 5,13 (2H, c), 5,06 (2H, c), 4,33 (2H, т, $J=6,8$ Гц), 3,82 (3H, c), 3,81 (3H, c), 3,60 (2H, т, $J=6,8$ Гц).

Стадія (6): Сполука 7g \rightarrow Сполука 7h

Сполуку 7g (3,50 г, 6,80 ммоль) розчиняли в диметилацетаміді (35 мл) і потім додавали піролідин (1,13 мл, 13,61 ммоль) і йодид натрію (1,02 г, 6,80 ммоль) при 0°C . Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 дня. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водним розчином гідроксиду натрію, потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на аміно-функціоналізованому силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю гексан/етилацетат. Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 7h (0,62 г, 18 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,36-7,33 (4H, м), 7,22 (1H, c), 6,92-6,86 (4H, м), 6,70 (1H, c), 5,12 (2H, c), 5,06 (2H, c), 4,08 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,82 (3H, c), 3,81 (3H, c), 2,84 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 2,57 (4H, шир.с), 1,76 (4H, шир.с).

Стадія (7): Сполука X-1 + Сполука 7h \rightarrow Сполука 7i

Сполуку X-1 (932 мг, 1,00 ммоль) і сполуку 7h (505 мг, 1,00 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1.

Отримана кількість: 292,8 мг (33 %)

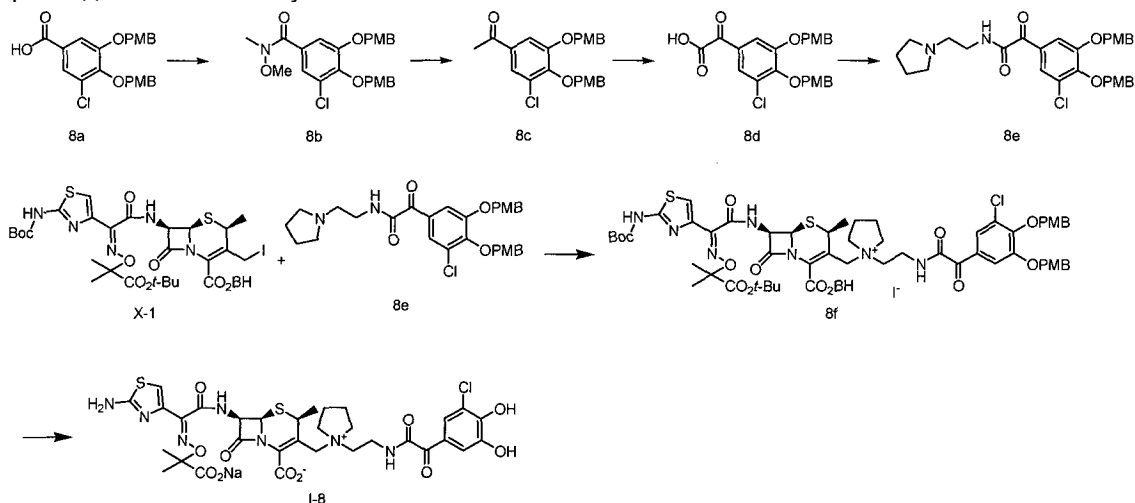
^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,13 (1H, c), 7,01 (1H, c), 6,83 (1H, c), 5,81 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,46 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,05 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 4,62-4,45 (2H, м), 4,29 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 4,06 (1H, г, $J=7,0$ Гц), 3,91-3,71 (3H, м), 3,58 (2H, шир.с), 3,51-3,44 (1H, м), 2,22 (4H, шир.с), 1,56 (3H, д, $J=7,0$ Гц), 1,52 (3H, c), 1,50 (3H, c).

Елементний аналіз: $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_{11}\text{S}_2\text{Na}(\text{H}_2\text{O})$ 5,7

Розраховано: C, 42,77; H, 5,26; N, 11,26; S, 7,37; Na, 2,64 (%)

Отримано: C, 42,50; H, 5,22; N, 11,55; S, 7,40; Na, 2,70 (%)

Приклад 8: Синтез сполуки I-8



Стадія (1): Сполука 8a \rightarrow Сполука 8b

Сполуку 8a (21,4 г, 50 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 1 прикладу 3.

Отримана кількість: 21,27 г (90 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,40 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,37-7,33 (4H, м), 7,29 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 6,92 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 6,83 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 5,07 (2H, c), 5,03 (2H, c), 3,83 (3H, c), 3,80 (3H, c), 3,52 (3H, c), 3,34 (3H, c).

Стадія (2): Сполука 8b \rightarrow Сполука 8c

Сполуку 8b (21,27 г, 45 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 2 прикладу 3.

Отримана кількість: 17,17 г (89 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,58 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 7,52 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 7,38 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,32 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 6,93 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 6,82 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 5,09 (2H, с), 5,07 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,80 (3H, с), 2,54 (3H, с).

Стадія (3): Сполука 8с → Сполука 8d

Сполуку 8с (21,27 г, 45 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 3 прикладу 3.

Отримана кількість: 17,58 г (96 %)

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,64 (1H, с), 7,57 (1H, с), 7,46 (2H, д, $J=7,1$ Гц), 7,28 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 6,99 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 6,86 (2H, д, $J=7,1$ Гц), 5,21 (2H, с), 5,09 (2H, с), 3,78 (3H, с), 3,74 (3H, с).

Стадія (4): Сполука 8d → Сполука 8е

Сполуку 8d (2,28 г, 5,0 ммоль) і діізопропілетиламін (1,3 мл, 7,5 ммоль) розчиняли в дихлорметані (20 мл) і потім додавали дифеніл хлорфосфат (1,6 мл, 7,5 ммоль) при 0°C . Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. Потім додавали аміноетилпіролідін (0,7 мл, 5,5 ммоль) при 0°C . Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю гексан/етилацетат (що містить 3 % триетиламіну). Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 8е (0,58 г, 21 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,11 (1H, с), 8,00 (1H, с), 7,50 (1H, шир.с), 7,38 (2H, д, $J=7,7$ Гц), 7,31 (2H, д, $J=7,7$ Гц), 6,93 (2H, д, $J=7,7$ Гц), 6,82 (2H, д, $J=7,7$ Гц), 5,10 (4H, с), 3,83 (3H, с), 3,79 (3H, с), 3,47 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 2,68 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 2,55 (4H, шир.с), 1,79 (4H, шир.с).

Стадія (5): Сполука X-1 + Сполука 8е → Сполука 8f

Сполуку X-1 (932 мг, 1,00 ммоль) і сполуку 8е (553 мг, 1,00 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1.

Отримана кількість: 434,5 мг (44 %)

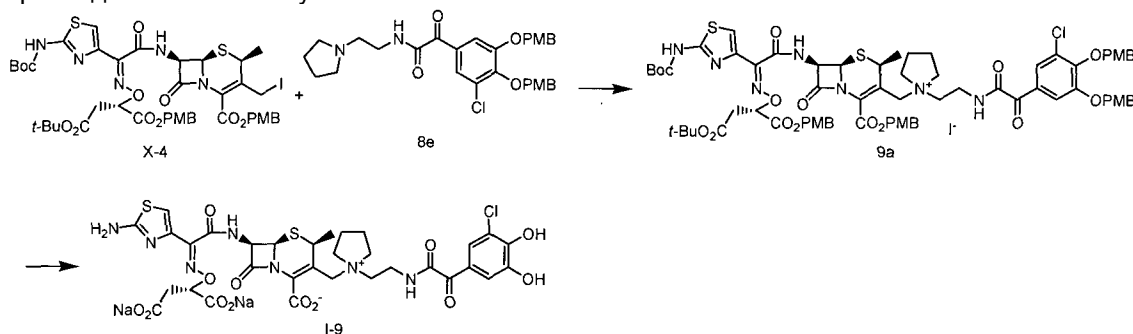
^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,73 (1H, с), 7,39 (1H, с), 7,03 (1H, с), 5,80 (1H, д, $J=4,6$ Гц), 5,48 (1H, д, $J=4,6$ Гц), 4,28 (1H, д, $J=13,8$ Гц), 4,14-4,08 (1H, м), 3,99-3,92 (1H, м), 3,85-3,79 (1H, м), 3,74-3,69 (1H, м), 3,58 (5H, шир.с), 2,24 (4H, шир.с), 1,58 (3H, д, $J=6,4$ Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

Елементний аналіз: $\text{C}_{32}\text{H}_{34}$, $8\text{ClN}_7\text{O}_{11}\text{S}_2\text{Na}_{1,2}(\text{H}_2\text{O})_{5,5}$

Розраховано: С, 41,79; Н, 5,02; Cl, 3,85; N, 10,66; S, 6,97; Na, 3,00 (%)

Отримано: С, 1,69; Н, 4,95; Cl, 3,83; N, 10,81; S, 7,10; Na, 2,96 (%)

Приклад 9: Синтез сполуки I-9



Стадія (1): Сполука X-4 + Сполука 8е → Сполука I-9

Сполуку X-4 (1082 мг, 1,00 ммоль) і сполуку 8е (553 мг, 1,00 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1.

Отримана кількість: 414,9 мг (38 %)

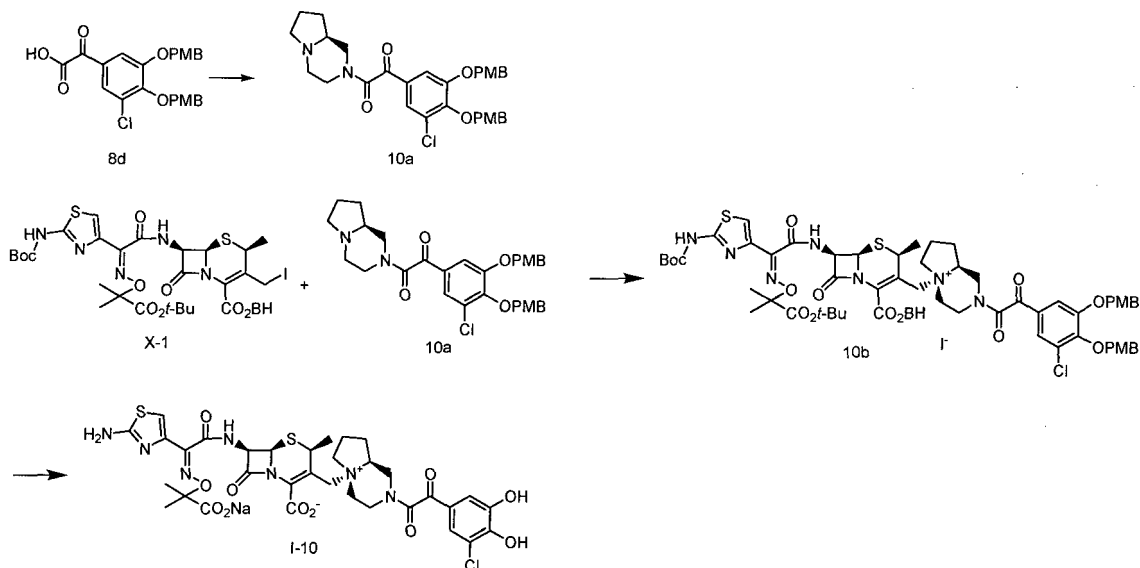
^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,71 (1H, д, $J=2,1$ Гц), 7,37 (1H, д, $J=2,1$ Гц), 7,08 (1H, с), 5,74 (1H, д, $J=4,6$ Гц), 5,46 (1H, д, $J=4,6$ Гц), 5,09 (1H, д, $J=14,2$ Гц), 4,96 (1H, дд, $J=9,9$, 3,6 Гц), 4,27 (1H, д, $J=14,2$ Гц), 4,03 (1H, кв., $J=7,0$ Гц), 3,98-3,91 (1H, м), 3,85-3,45 (7H, м), 2,77-2,64 (2H, м), 2,24 (4H, шир.с), 1,56 (3H, д, $J=7,0$ Гц).

Елементний аналіз: $\text{C}_{32}\text{H}_{31,4}\text{ClN}_7\text{O}_{13}\text{S}_2\text{Na}_{2,6}(\text{H}_2\text{O})_{6,9}$

Розраховано: С, 38,22; Н, 4,53; Cl, 3,53; N, 9,75; S, 6,38; Na, 5,94 (%)

Отримано: С, 38,22; Н, 4,53; Cl, 3,67; N, 9,84; S, 6,35; Na, 6,04 (%)

Приклад 10: Синтез сполуки I-10



Стадія (1): Сполука 8d → Сполука 10a

Сполуку 8d (2,28 г, 5,00 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 5 прикладу 8.

Отримана кількість: 0,81 г (29 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,55 (1H, c), 7,52 (1H, c), 7,37 (2H, д, $J=7,8$ Гц), 7,30 (2H, д, $J=7,8$ Гц), 6,93 (2H, д, $J=7,8$ Гц), 6,82 (2H, д, $J=7,8$ Гц), 5,10 (4H, c), 4,78-4,61 (1H, м), 3,84 (3H, c), 3,80 (3H, c), 3,58-3,43 (1H, м), 3,29-2,96 (3H, м), 2,92-2,59 (1H, м), 2,28-2,12 (2H, м), 1,99-1,75 (4H, м), 1,51-1,31 (1H, м).

Стадія (2): Сполука X-1 + Сполука 10a → Сполука I-10

Сполуку X-1 (932 мг, 1,00 ммоль) і сполуку 10a (565 мг, 1,00 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1.

Отримана кількість: 415,5 мг (42 %)

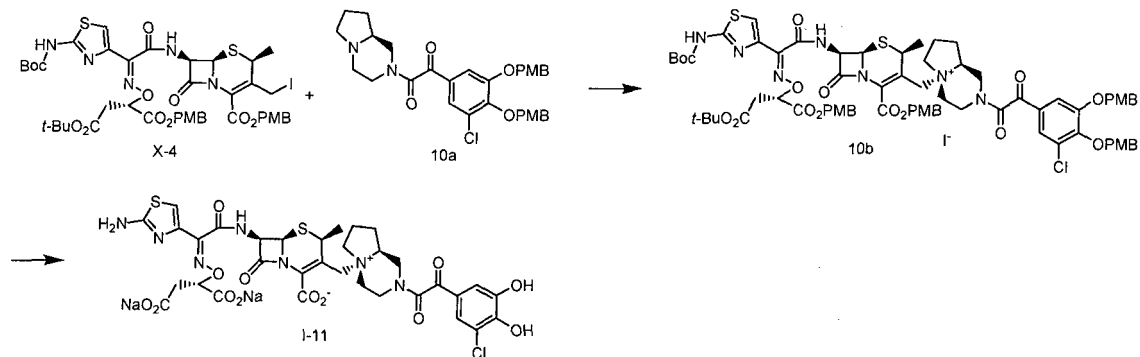
^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,58-7,56 (1H, м), 7,29 (1H, c), 7,02-7,01 (1H, м), 5,83-5,81 (1H, м), 5,46-5,44 (1H, м), 5,17-5,07 (1H, м), 4,37-4,25 (2H, м), 4,08-3,48 (8H, м), 2,50-2,00 (4H, м), 1,60-1,54 (3H, м), 1,53-1,52 (3H, м), 1,50-1,50 (3H, м).

Елементний аналіз: $\text{C}_{33}\text{H}_{34,5}\text{ClN}_7\text{O}_{11}\text{S}_2\text{Na}_{1,5}(\text{H}_2\text{O})_{6,4}$

Розраховано: C, 41,52; H, 4,99; Cl, 3,71; N, 10,27; S, 6,72; Na, 3,61 (%)

Отримано: C, 41,32; H, 5,00; Cl, 3,42; N, 10,56; S, 6,72; Na, 3,62 (%)

Приклад 11: Синтез сполуки I-11



Стадія (1): Сполука X-4 + Сполука 10a → Сполука I-11

Сполуку X-4 (1082 мг, 1,00 ммоль) і сполуку 10a (565 мг, 1,00 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1.

Отримана кількість: 379,3 мг (35 %)

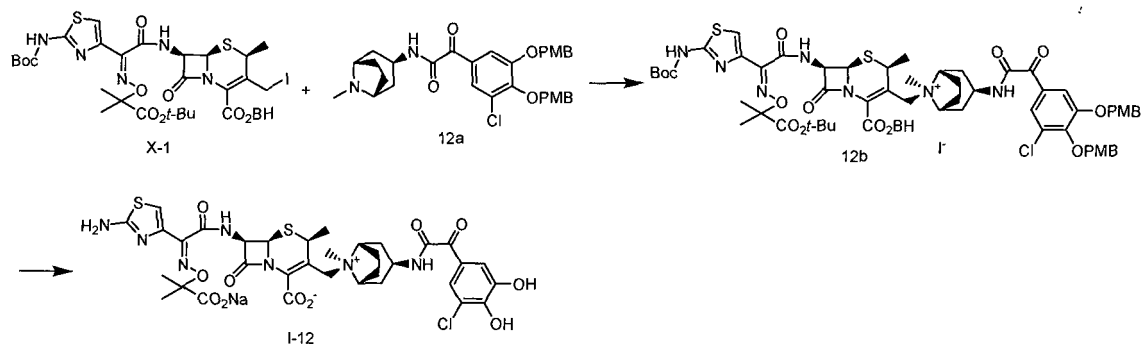
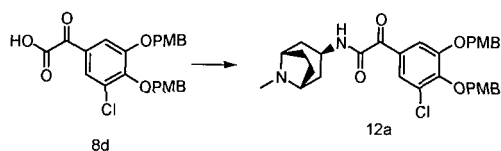
^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,58-7,56 (1H, м), 7,26 (1H, c), 7,07-7,06 (1H, м), 5,78-5,76 (1H, м), 5,44-5,43 (1H, м), 5,22-5,10 (1H, м), 4,97-4,95, (1H, м), 4,39-4,27 (2H, м), 4,00-3,48 (8H, м), 2,76-2,64 (2H, м), 2,50-2,01 (4H, м), 1,59-1,53 (3H, м).

Елементний аналіз: $\text{C}_{33}\text{H}_{31,2}\text{ClN}_7\text{O}_{13}\text{S}_2\text{Na}_{2,8}(\text{H}_2\text{O})_{8,2}$

Розраховано: C, 37,91; H, 4,59; Cl, 3,39; N, 9,38; S, 6,13; Na, 6,16 (%)

Отримано: C, 37,92; H, 4,61; Cl, 3,41; N, 9,52; S, 6,02; Na, 6,21 (%)

Приклад 12: Синтез сполуки I-12



Стадія (1): Сполука 8d → Сполука 12a

Сполуку 8d (2,28 г, 5,00 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 4 прикладу 8.

Отримана кількість: 0,95 г (33 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,15 (1H, c), 8,08 (1H, c), 7,56 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,38 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,1 Гц), 6,93 (2H, д, J=8,1 Гц), 6,82 (2H, д, J=8,1 Гц), 5,10 (4H, c), 4,13 (1H, т, J=6,7 Гц), 3,83 (3H, c), 3,79 (3H, c), 3,19 (2H, шир.с), 2,30-2,17 (7H, м), 1,81-1,79 (2H, м), 1,72-1,69 (2H, м).

Стадія (2): Сполука X-1 + Сполука 12a → Сполука 12b

Сполуку X-1 (745 мг, 0,80 ммоль) і сполуку 12a (463 мг, 0,80 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1.

Отримана кількість: 321 мг (39 %)

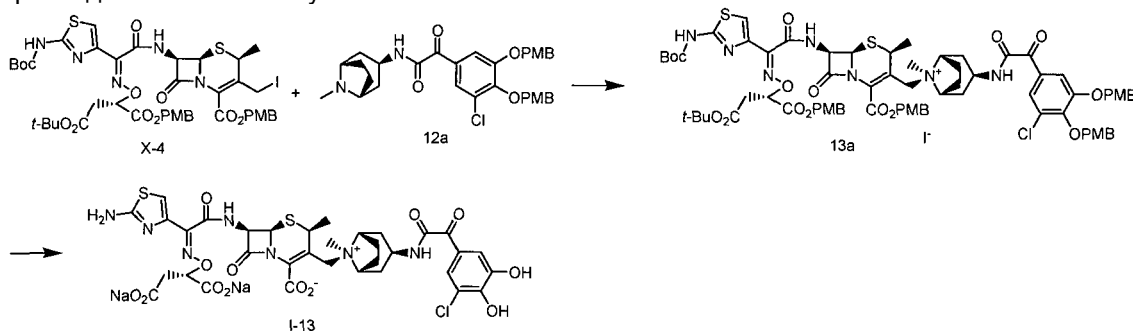
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,65 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,34 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,03 (1H, c), 5,82 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,47 (1H, д, J=4,8 Гц), 4,31-4,27 (1H, м), 4,12-4,05 (2H, м), 3,95 (1H, шир.с), 3,12-3,00 (3H, м), 2,86-2,74 (2H, м), 2,61-2,30 (4H, м), 2,19-2,15 (2H, м), 1,58 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,53 (3H, c), 1,51 (3H, c).

Елементний аналіз: C₃₄H₃₆,8ClN₇O₁₁S₂Na_{1,2}(H₂O)_{6,7}

Розраховано: C, 42,21; H, 5,23; Cl, 3,66; N, 10,14; S, 6,63; Na, 2,85 (%)

Отримано: C, 42,22; H, 5,26; Cl, 3,54; N, 10,28; S, 6,74; Na, 2,92 (%)

Приклад 13: Синтез сполуки I-13



Стадія (1): Сполука X-4 + Сполука 12a → Сполука I-13

Сполуку X-4 (829 мг, 0,80 ммоль) і сполуку 12a (463 мг, 0,80 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1.

Отримана кількість: 370,4 мг (41 %)

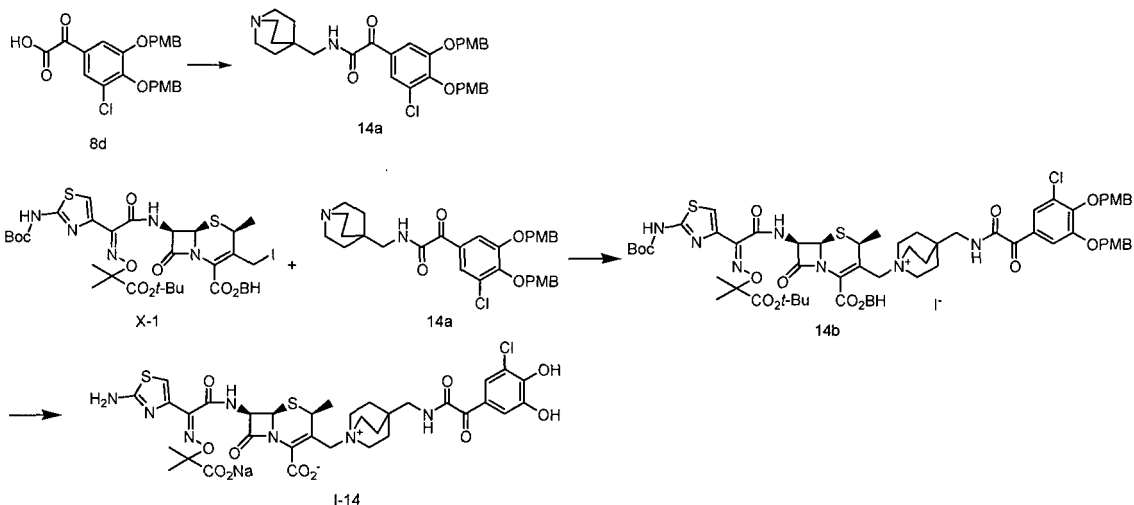
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,64 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,32 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,07 (1H, c), 5,77 (1H, д, J=4,6 Гц), 5,45 (1H, д, J=4,6 Гц), 4,96 (1H, дд, J=9,3, 4,0 Гц), 4,31-4,27 (1H, м), 4,09-4,02 (2H, м), 3,95 (2H, шир.с), 3,11-3,02 (3H, м), 2,86-2,65 (4H, м), 2,61-2,12 (7H, м), 1,56 (3H, д, J=7,0 Гц).

Елементний аналіз: C₃₄H₃₃,5ClN₇O₁₃S₂Na_{2,5}(H₂O)_{7,5}

Розраховано: C, 39,25; H, 4,70; Cl, 3,41; N, 9,42; S, 6,16; Na, 5,52 (%)

Отримано: C, 39,51; H, 4,83; Cl, 3,68; N, 9,30; S, 5,78; Na, 5,46 (%)

Приклад 14: Синтез сполуки I-14



Стадія (1): Сполука 8d → Сполука 14a

Сполуку 8d (2,28 г, 5,00 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 4 прикладу 8.

Отримана кількість: 0,90 г (31 %)

^1H -ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 8,81 (1H, т, $J=5,3$ Гц), 7,64 (1H, с), 7,59 (1H, с), 7,45 (2H, д, $J=7,1$ Гц), 7,28 (2H, д, $J=7,1$ Гц), 6,99 (2H, д, $J=7,1$ Гц), 6,86 (2H, д, $J=7,1$ Гц), 5,18 (2H, с), 5,08 (2H, с), 3,78 (3H, с), 3,74 (3H, с), 3,02 (2H, д, $J=5,3$ Гц), 2,72 (6H, шир.с), 1,31 (6H, шир.с).

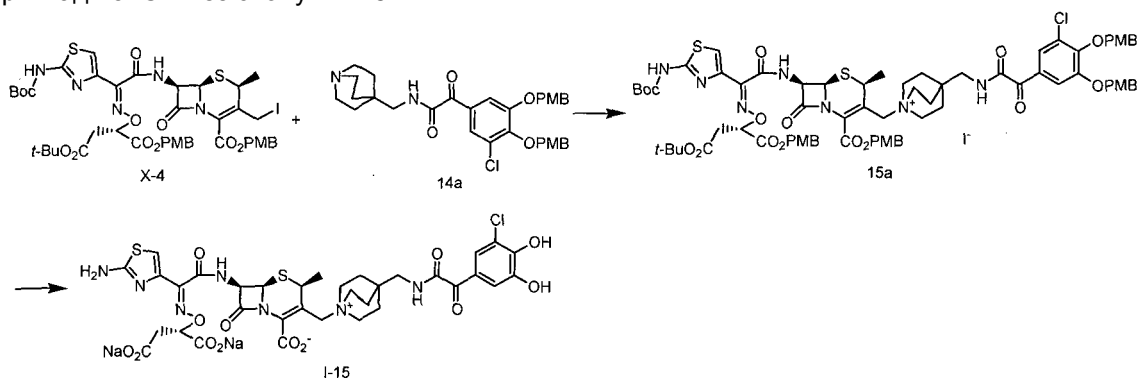
Стадія (2): Сполука X-1 + Сполука 14a → Сполука 14b

Сполуку X-1 (745 мг, 0,80 ммоль) і сполуку 14a (450 мг, 0,78 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1.

Отримана кількість: 447 мг (%)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,66 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 7,37 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 7,00 (1H, с), 5,84 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,44 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 4,64 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 4,08-4,05 (2H, м), 3,59-3,40 (6H, м), 3,36 (2H, с), 1,94 (6H, т, $J=7,6$ Гц), 1,56 (3H, д, $J=7,2$ Гц), 1,52 (3H, с), 1,51 (3H, с).

Приклад 15: Синтез сполуки I-15



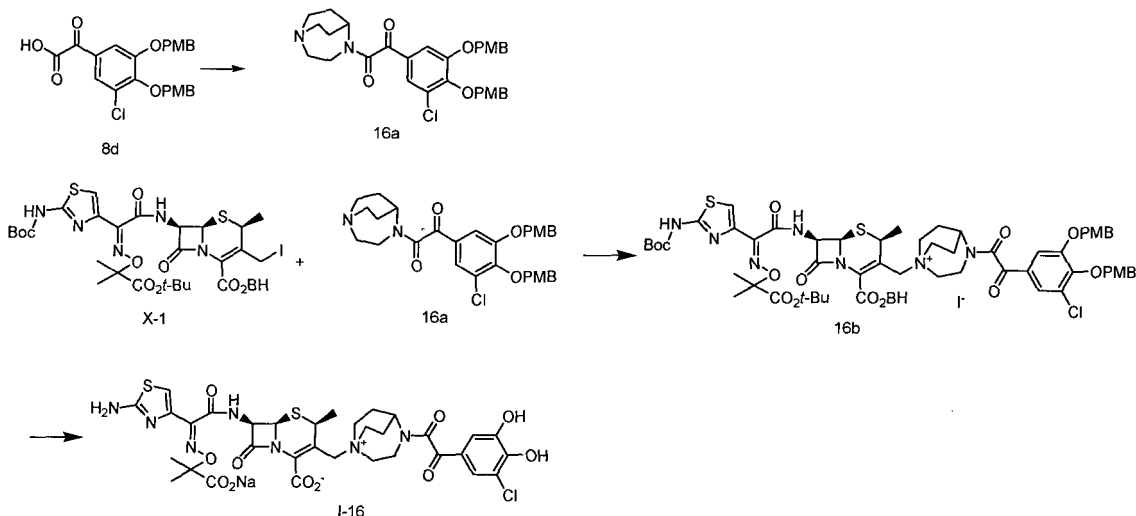
Стадія (1): Сполука X-4 + Сполука 14a → Сполука I-15

Сполуку X-4 (829 мг, 0,80 ммоль) і сполуку 14a (450 мг, 0,78 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1.

Отримана кількість: 388 мг

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,67 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 7,35 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 7,05 (1H, с), 5,80 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,43 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 4,96 (1H, д, $J=9,2$, 4,1 Гц), 4,68 (1H, д, $J=14,2$ Гц), 4,08-3,99 (2H, м), 3,60-3,43 (6H, м), 3,37 (2H, с), 2,74-2,71 (2H, м), 1,95 (6H, т, $J=7,7$ Гц), 1,55 (3H, д, $J=7,0$ Гц).

Приклад 16: Синтез сполуки I-16



Стадія (1): Сполука 8d → Сполука 16a

Сполуку 8d (2,28 г, 5,00 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 4 прикладу 8.

Отримана кількість: 0,75 г (27 %)

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 7,54 (1H, c), 7,46-7,44 (3H, м), 7,29 (2H, д, J=6,3 Гц), 7,00 (2H, д, J=6,3 Гц), 6,87 (2H, д, J=6,3 Гц), 5,22 (2H, c), 5,09 (2H, c), 4,54 (1H, c), 3,78-3,66 (8H, м), 3,01-2,78 (6H, м), 1,99-1,62 (4H, м).

Стадія (1): Сполука X-1 + Сполука 16a → Сполука I-16

Сполуку X-1 (606 мг, 0,65 ммоль) і сполуку 16a (367 мг, 0,65 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1.

Отримана кількість: 213,1 мг (33 %)

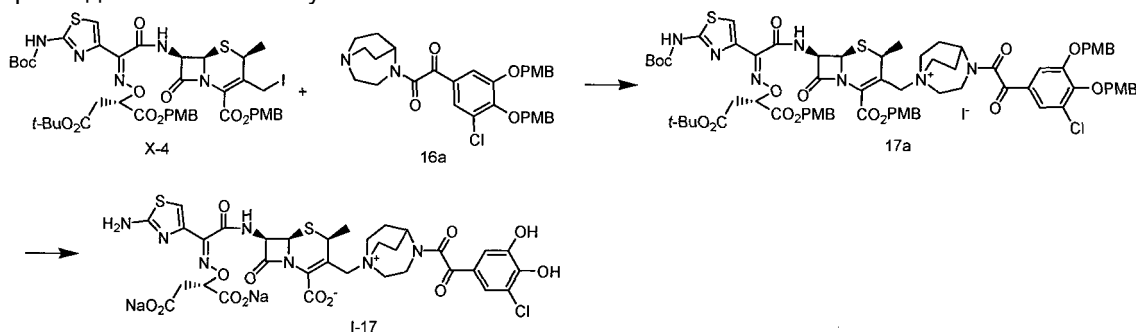
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,54 (1H, c), 7,23 (1H, c), 7,00 (1H, c), 5,87-5,84 (1H, м), 5,47-5,45 (1H, м), 4,38-4,08 (4H, м), 3,88 (2H, шир.с), 3,82-3,46 (6H, м), 2,42-2,23 (4H, м), 1,61-1,57 (3H, м), 1,53-1,52 (3H, м), 1,51-1,50 (3H, м).

Елементний аналіз: C₃₃H₃₄ClN₇O₁₁S₂Na_{1,6}(H₂O)_{6,7}

Розраховано: C, 41,20; H, 5,01; Cl, 3,68; N, 10,19; S, 6,67; Na, 3,82 (%)

Отримано: C, 40,92; H, 5,00; Cl, 3,48; N, 10,50; S, 6,87; Na, 3,77 (%)

Приклад 17: Синтез сполуки I-17



Стадія (1): Сполука X-4 + Сполука 16a → Сполука I-17

Сполуку X-4 (673 мг, 0,65 ммоль) і сполуку 16a (367 мг, 0,65 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1.

Отримана кількість: 225,6 мг (31 %)

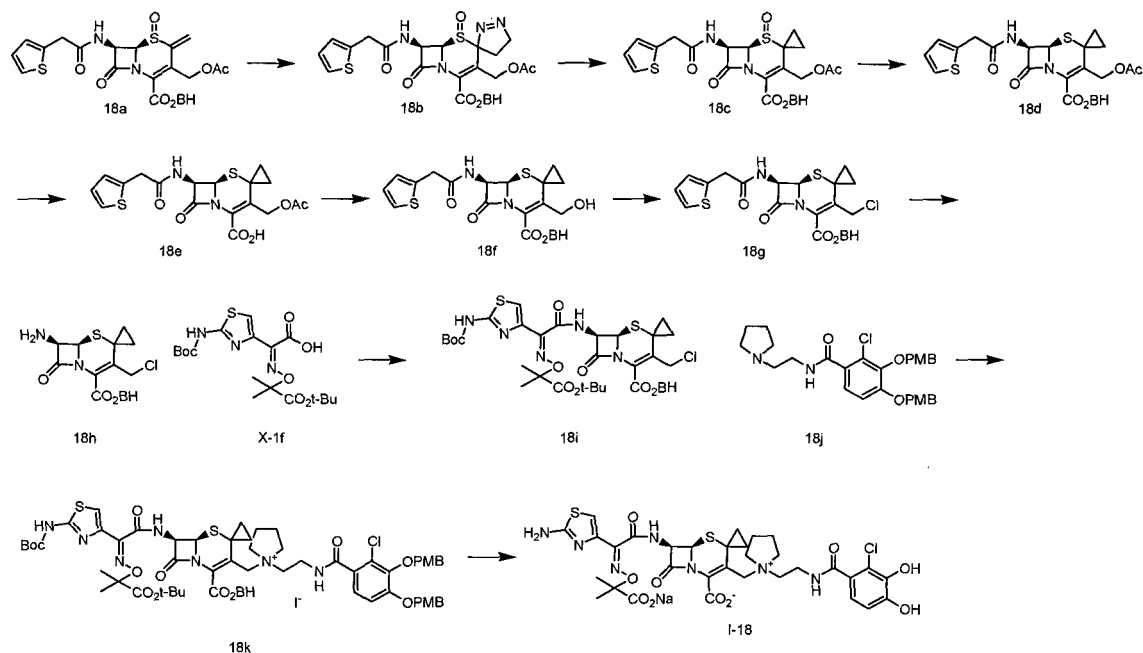
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,54 (1H, c), 7,23 (1H, c), 7,04 (1H, c), 5,82-5,80 (1H, м), 5,44-5,43 (1H, м), 4,98-4,94 (1H, м), 4,38-4,07 (3H, м), 3,89 (2H, шир.с), 3,81-3,44 (6H, м), 2,75-2,65 (2H, м), 2,46-2,24 (4H, м), 1,60-1,56 (3H, м).

Елементний аналіз: C₃₃H₃₁ClN₇O₁₃S₂Na₃(H₂O)_{7,9}

Розраховано: C, 37,95; H, 4,52; Cl, 3,39; N, 9,39; S, 6,14; Na, 6,60 (%)

Отримано: C, 37,93; H, 4,43; Cl, 3,34; N, 9,56; S, 6,18; Na, 6,59 (%)

Приклад 18: Синтез сполуки I-18



Стадія (1): Сполука 18a → Сполука 18b

Сполуку 18a (59,1 г, 100 ммоль), яку отримували відповідно до методики, описаної в патентному документі US4463172A1, розчиняли в дихлорметані (600 мл) і потім через розчин барботували діазометан (170 ммоль), отриманий з N-метил-N-нітрозо-п-толуолсульфонамідом (36,4 г, 170 ммоль), при 0°C. Суміш концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали діізопропіловим ефіром. В результаті, отримували сполуку 18b (64,98 г, 103 %). Отриману сполуку 18b використовували без очищення в наступній реакції.

MS(m+1) = 633

Стадія (2): Сполука 18b → Сполука 18c

Всю отриману кількість сполуки 18b (64,98 г, 100 ммоль) суспендували в толуолі (650 мл) і потім перемішували при 90°C впродовж 2 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю хлороформ/етилацетат. Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 18c (23,5 г, 39 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,41-7,29 (12H, м), 7,01-6,96 (3H, м), 6,85 (1H, д, J=10,0 Гц), 6,13 (1H, дд, J=10,0, 4,8 Гц), 4,87 (1H, д, J=12,8 Гц), 4,64 (1H, д, J=4,8 Гц), 4,38 (1H, д, J=12,8 Гц), 3,84 (2H, с), 1,91-1,75 (5H, м), 1,46-1,41 (1H, м), 0,92-0,86 (1H, м).

Стадія (3): Сполука 18c → Сполука 18d

Сполуку 18c (23,5 г, 39 ммоль) розчиняли в диметилацетаміді (230 мл) і потім послідовно додавали йодид калію (38,7 г, 233 ммоль) і ацетилхлорид (11,10 мл, 156 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 4 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водним розчином тіосульфату натрію, потім розділяли і промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю гексан/етилацетат. Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 18d (15,6 г, 68 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,38-7,26 (11H, м), 7,03-6,95 (3H, м), 6,25-6,19 (1H, м), 5,93-5,89 (1H, м), 5,21-5,16 (1H, м), 4,44-4,35 (2H, м), 3,86-3,82 (2H, м), 1,95-1,91 (3H, м), 1,45-1,30 (3H, м).

Стадія (4): Сполука 18d → Сполука 18e

Сполуку 18d (15,6 г, 26,5 ммоль) і анізол (5,79 мл, 53,0 ммоль) розчиняли в дихлорметані (70 мл) і потім додавали трифтороцтову кислоту (70 мл) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки 18e (10,5 г, 94 %).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 13,66 (1H, с), 9,17 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,38-7,35 (1H, м), 6,96-6,90 (2H, м), 5,81-5,78 (1H, м), 5,29-5,26 (1H, м), 4,48 (2H, с), 3,74 (2H, с), 2,00 (3H, с), 1,54-1,41 (2H, м), 1,35-1,30 (1H, м), 0,95-0,90 (1H, м).

Стадія (5): Сполука 18e → Сполука 18f

Сполуку 18e (8,9 г, 21,1 ммоль) і гідрокарбонат натрію (2,3 г, 27,4 ммоль) розчиняли у буфері

борна кислота - аміак (150 мл, pH=8), і потім додавали САН іммобілізований фермент (8,90 мл, 21,07 ммоль) при кімнатній температурі (значення pH доводили до приблизно 8 за допомогою 7 % водного розчину NH_3). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 годин (значення pH доводили до приблизно 8 за допомогою 7 % водного розчину NH_3). Реакційну суміш розбавляли ацетоном (300 мл), потім значення pH доводили до приблизно 3 за допомогою 2н розчину HCl при 0°C. Реакційну суміш фільтрували і промивали ацетоном. До фільтрату додавали дифенілдіазометан (9,00 г, 46,3 ммоль) в ацетоні (10 мл) при 0°C. Отриману суміш перемішували при 0°C впродовж 2 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали водою і діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки 18f (10,19 г, 89 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,42-7,28 (11H, м), 7,01 (1H, дд, $J=5,1, 3,6$ Гц), 6,96 (1H, д, $J=3,3$ Гц), 6,91 (1H, с), 6,22 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 5,94 (1H, дд, $J=9,0, 4,8$ Гц), 5,12 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 3,99 (1H, дд, $J=12,8, 3,9$ Гц), 3,84 (2H, с), 3,27-3,21 (1H, м), 2,61 (1H, дд, $J=11,2, 3,9$ Гц), 1,77-1,71 (1H, м), 1,39-1,31 (2H, м), 1,05-1,01 (1H, м).

Стадія (6): Сполука 18f → Сполука 18g

Сполуку 18f (10,2 г, 18,6 ммоль) суспендували в дихлорметані (100 мл) і потім послідовно додавали 2,6-лутидин (8,7 мл, 74,6 ммоль) і трифосген (2,8 г, 9,3 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш розбавляли водним розчином хлористоводневої кислоти і етилацетатом, потім розділяли і промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю хлороформ/етилацетат. Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 18g (5,63 г, 53 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,42-7,26 (11H, м), 7,02-6,95 (3H, м), 6,23 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 5,90 (1H, дд, $J=8,8, 4,9$ Гц), 5,18 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 4,15 (1H, д, $J=11,8$ Гц), 3,83 (2H, с), 3,77 (1H, д, $J=11,8$ Гц), 1,75-1,69 (1H, м), 1,45-1,38 (2H, м), 1,04-0,98 (1H, м).

Стадія (7): Сполука 18g → Сполука 18h

Пентахлорид фосфору (2,08 г, 10 ммоль) суспендували в дихлорметані (30 мл) і потім послідовно додавали піридин (0,89 мл, 11 ммоль) і сполуку 18g (2,83 г, 5,0 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. Потім додавали метанол (6,1 мл, 150 ммоль) при -40°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Суміш розбавляли водою і дихлорметаном, потім розділяли і промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 18h (2,98 г, 135 %). Отриману сполуку 18h використовували без очищення в наступній реакції.

MS ($m+1$) = 633

Стадія (8): Сполука X-1f + Сполука 18h → Сполука 18i

Сполуку 18h і сполуку X-1f розчиняли в дихлорметані (25 мл) і потім послідовно додавали фенолфосфородихлоридат (1,121 мл, 7,50 ммоль) і NMM (1,924 мл, 17,50 ммоль) при -40°C. Суміш перемішували при температурі від -40°C до -20°C впродовж 1 години. Суміш розбавляли водним розчином 0,2 моль/л хлористоводневої кислоти і етилацетатом, потім розділяли і промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю гексан/етилацетат. Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 18i (2,28 г, 54 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,23 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,45-7,30 (13H, м), 7,00 (1H, с), 6,08 (1H, дд, $J=8,7, 5,0$ Гц), 5,29 (1H, д, $J=5,0$ Гц), 4,14 (1H, д, $J=11,8$ Гц), 3,81 (1H, д, $J=11,8$ Гц), 1,77-1,71 (1H, м), 1,53-1,37 (26H, м), 1,07-0,99 (1H, м).

Стадія (9): Сполука 18i + Сполука 18j → Сполука I-18

Сполуку 18i (852 мг, 1,00 ммоль), сполуку 18j (551 мг, 1,05 ммоль) і йодид натрію (300 мг, 2,00 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1. Отримана кількість: 320,3 мг (34 %)

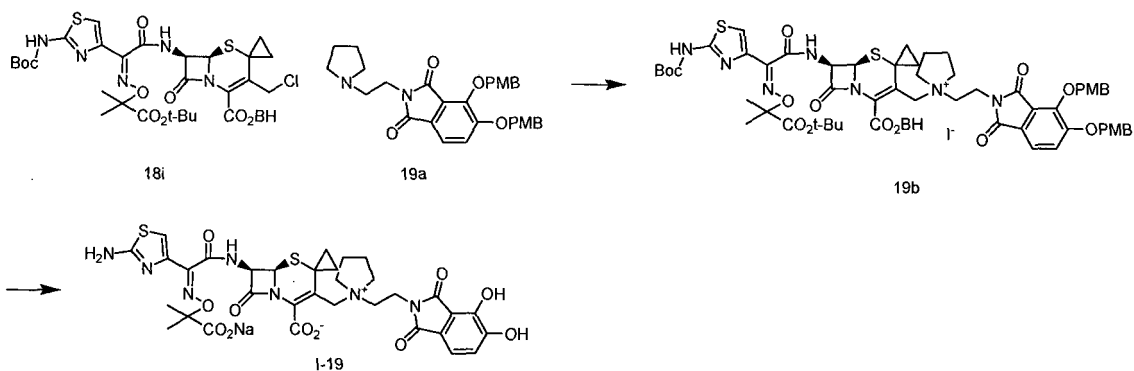
^1H -ЯМР (D_2O) δ : 6,93-6,91 (2H, м), 6,84 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 5,66-5,63 (2H, м), 4,30 (1H, шир.с), 3,90-3,63 (9H, м), 2,28-2,16 (4H, м), 1,60-1,40 (9H, м), 1,22-1,17 (1H, м).

Елементний аналіз: $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ClIN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_5$

Розраховано: C, 43,17; H, 5,09; Cl, 3,98; N, 11,01; S, 7,20; Na, 2,58 (%)

Отримано: C, 43,12; H, 5,08; Cl, 4,24; N, 11,03; S, 7,08; Na, 2,47 (%)

Приклад 19: Синтез сполуки I-19



Стадія (1): Сполука 18i + Сполука 19a → Сполука I-19

Сполуку 18i (852 мг, 1,00 ммоль), сполуку 19a (542 мг, 1,05 ммоль) і йодид натрію (300 мг, 2,00 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії 6 прикладу 1.

Отримана кількість: 202,9 мг (21 %)

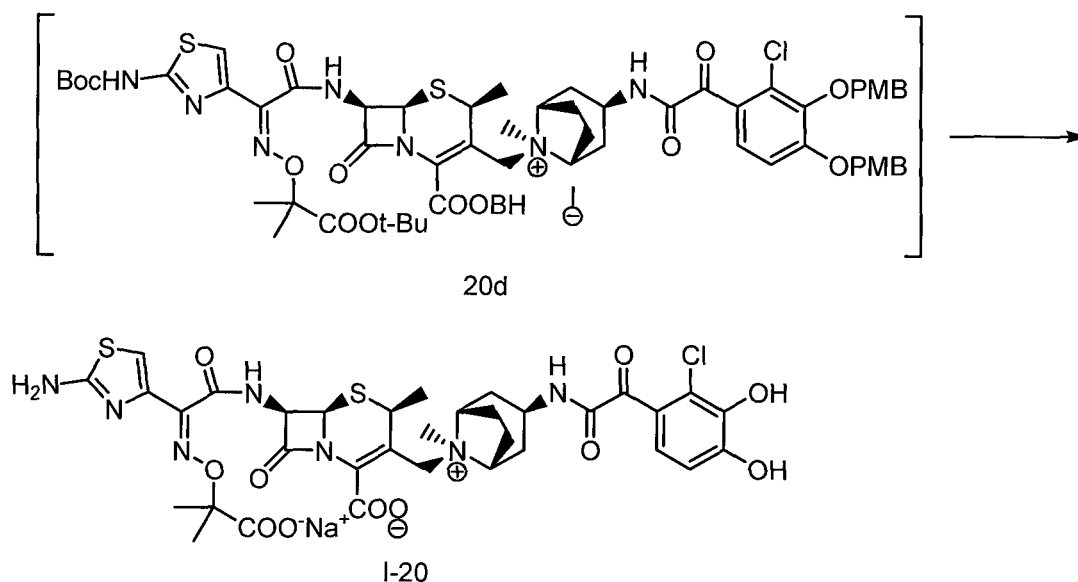
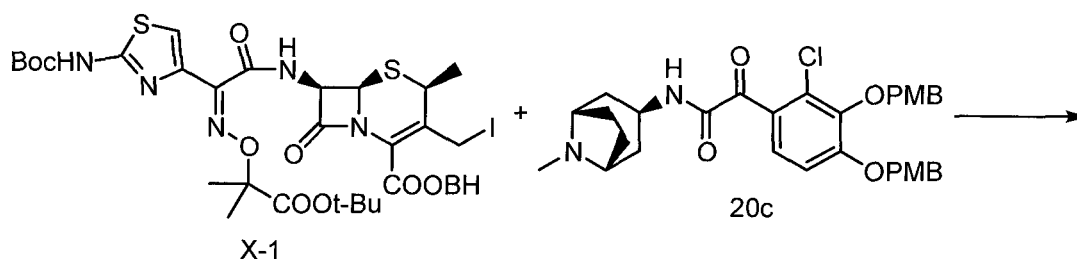
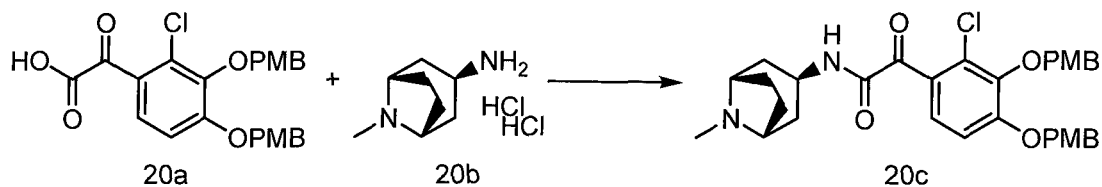
^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,12 (1H, д, $J=7,5$ Гц), 7,01 (1H, д, $J=7,5$ Гц), 6,94 (1H, с), 5,74-5,66 (2H, м), 4,36 (1H, шир.с), 4,09 (2H, шир.с), 3,94-3,58 (7H, м), 2,25-2,17 (4H, м), 1,63-1,43 (9H, м), 1,31-1,14 (1H, м).

Елементний аналіз: $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_{11}\text{S}_2\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_{5,6}$

Розраховано: С, 44,40; Н, 5,10; N, 10,98; S, 7,18; Na, 2,58 (%)

Отримано: С, 44,0; Н, 5,01; N, 11,02; S, 7,08; Na, 2,55 (%)

Приклад 20: Синтез сполуки I-20



Стадія (1): Сполука 20a + Сполука 20b \rightarrow Сполука 20c

Розчин сполуки 20a (1,00 г, 2,19 ммоль) в дихлорметані (10 мл) охолоджували льодом і додавали DIEA (573 мкл, 3,28 ммоль), і дифенілхлорфосфат (681 мкл, 3,28 ммоль). Рідину перемішували при 0°C впродовж 30 хвилин.

Розчин сполуки 20b (513 г, 2,41 ммоль) в дихлорметані (10 мл) охолоджували льодом і додавали триетиламін (698 мкл, 5,03 ммоль) і розчин фосфату. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 години, до реакційної суміші додавали водний розчин гідроксиду натрію, потім екстрагували двічі етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували і сушили при зниженому тиску з отриманням сполуки 20c у вигляді жовтого порошку.

Отримана кількість: 1,00 г (79 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,75 (3H, д, $J=14,56$ Гц), 1,86 (2H, дд, $J=15,31$, 6,65 Гц), 2,18-2,21 (2H, м), 2,28-2,30 (2H, м), 2,33 (3H, с), 3,23 (2H, с), 3,80 (3H, с), 3,83 (3H, с), 4,96 (2H, с), 5,11 (2H, с), 6,83 (2H, д, $J=8,53$ Гц), 6,91-6,96 (3H, м), 7,33-7,36 (4H, м), 7,65 (1H, д, $J=8,78$ Гц).

Стадія (2): Сполука X-1 + Сполука 20c \rightarrow Сполука 20d \rightarrow Сполука I-20

Розчин сполуки 20c (579 мг, 1,0 ммоль) в диметилформаміді (2,0 мл) охолоджували льодом. Потім піддавали дегазації реакційну посудину при зниженому тиску і додавали сполуку X-1 (932 мг, 1,0 ммоль). Після перемішування при 0°C впродовж 7 годин, реакційну суміш повільно додавали до 5 % водного розчину хлориду натрію і гідросульфату натрію, охолодженого льодом. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали водою і суспендували у воді. Суспензію ліофілізували з отриманням сполуки 20d у вигляді коричневої твердої речовини. Отриману сполуку 20d використовували без очищення в наступній реакції.

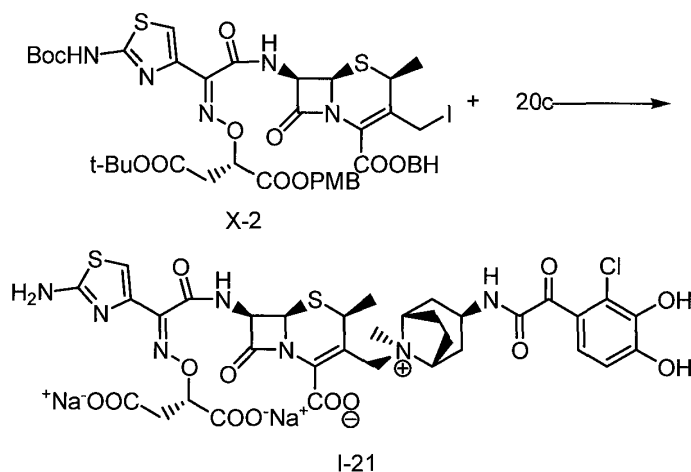
Всю отриману кількість сполуки 20d розчиняли в дихлорметані (12 мл), і розчин охолоджували до -40°C. Потім послідовно додавали анізол (1,09 мл, 10 ммоль) і розчин 2 моль/л хлориду алюмінію (5,0 мл, 10 ммоль) в нітрометані. Рідину перемішували при 0°C впродовж 30 хвилин. До реакційної рідини додавали діізопропіловий ефір і невелику кількість води, і отриману суміш перемішували з утворенням осаду. Надосадову рідину видаляли декантацією. До нерозчинної речовини, що прилипає до стінок посудини, додавали розбавлений водний розчин хлористоводневої кислоти і ацетонітрил. Отриману суміш перемішували до повного розчинення речовини. Потім додавали діізопропіловий ефір, і водну фазу відділяли і збирали. Органічну фазу знову піддавали екстракції водою, і потім усі отримані суміші водних фаз об'єднували один з одним. Додавали смола HP20-SS. Потім відганяли ацетонітрил при зниженому тиску. Отриману рідку суміш очищали колонковою хроматографією на октадецилсиліл-зв'язаному силікагелі. Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску і потім ліофілізували з отриманням сполуки I-20 у вигляді жовтого порошку.

Отримана кількість: 385 мг (43 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,51 (3H, c), 1,53 (3H, c), 1,58 (3H, д, J=7,15 Гц), 2,17 (2H, д, J=16,81 Гц), 2,37-2,61 (5H, м), 2,71-2,85 (2H, м), 3,10 (3H, c), 3,95 (1H, c), 4,04-4,11 (3H, м), 4,24 (1H, т, J=7,53 Гц), 5,46 (1H, д, J=4,89 Гц), 5,83 (1H, д, J=4,89 Гц), 6,90 (1H, д, J=8,66 Гц), 7,02 (1H, c), 7,37 (1H, д, J=8,66 Гц).

MS ($m+1$) = 820,28

Приклад 21: Синтез сполуки I-21



Стадія (1): Сполука X-2 + Сполука 20c → Сполука I-21

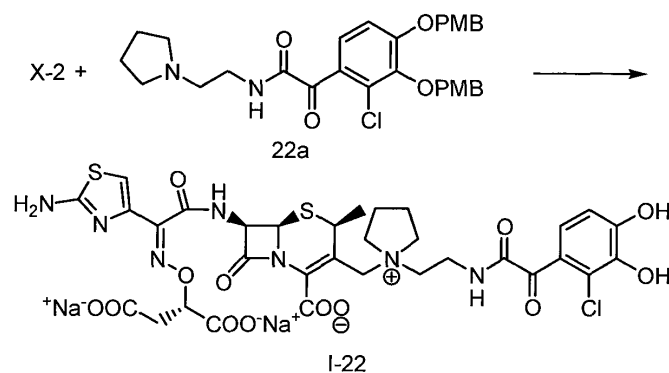
Із сполуки X-2 (1,082 г, 1,0 ммоль) і сполуки 20c (579 мг, 1,0 ммоль), отримували сполуку I-21 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 385 мг (43 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,56 (3H, д, J=7,15 Гц), 2,18 (2H, д, J=16,81 Гц), 2,27-2,83 (9H, м), 3,11 (3H, c), 3,95 (1H, c), 3,99-4,09 (3H, м), 4,24 (1H, т, J=7,47 Гц), 4,97 (1H, дд, J=9,22, 4,08 Гц), 5,44 (1H, д, J=4,77 Гц), 5,77 (1H, д, J=4,77 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,66 Гц), 7,07 (1H, c), 7,37 (1H, д, J=8,66 Гц).

MS ($m+1$) = 850,27

Приклад 22: Синтез сполуки I-22



Стадія (1): Сполука X-2 + Сполука 22a → Сполука I-22

Із сполуки X-2 (866 мг, 0,80 ммоль) і сполуки 22a (442 мг, 0,80 ммоль), отримували сполуку I-22 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

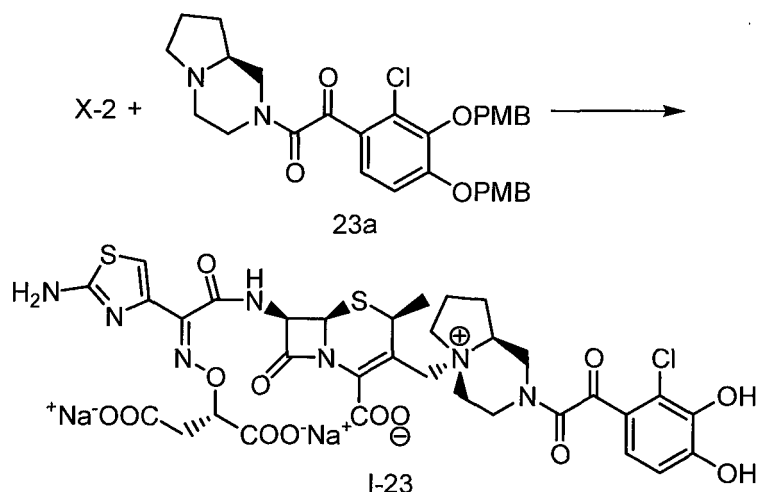
Вихід: 85 мг (12 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,56 (3H, д, J=7,03 Гц), 2,24 (4H, c), 2,65-2,77 (2H, м), 3,53-4,04 (9H, м), 4,26 (1H, д,

$J=14,18$ Гц), 4,96 (1H, дд, $J=9,60, 3,58$ Гц), 5,07 (1H, д, $J=14,18$ Гц), 5,45 (1H, д, $J=4,64$ Гц), 5,74 (1H, д, $J=4,64$ Гц), 6,87 (1H, д, $J=8,66$ Гц), 7,07 (1H, с), 7,34 (1H, д, $J=8,66$ Гц).

MS ($m+1$) = 824,31

Приклад 23: Синтез сполуки I-23



Стадія (1): Сполука X-2 + Сполука 23a → Сполука I-23

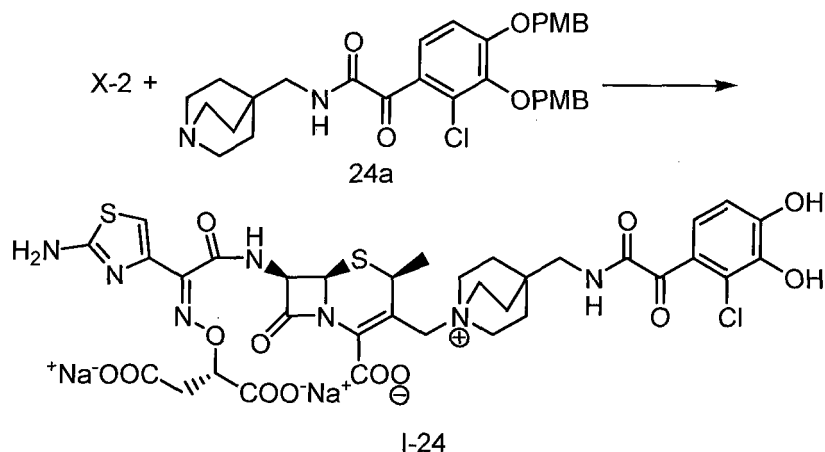
Із сполуки X-2 (1,082 г, 1,0 ммоль) і сполуки 23a (565 мг, 1,0 ммоль), отримували сполуку I-23 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 369 мг (42 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,57 (3H, дд, $J=10,73, 7,09$ Гц), 2,06-2,48 (4H, м), 2,70-2,74 (3H, м), 3,57-4,03 (8H, м), 4,29-4,35 (2H, м), 4,95-4,98 (1H, м), 5,12-5,21 (1H, м), 5,44 (1H, д, $J=4,64$ Гц), 5,77 (1H, дд, $J=4,64, 2,13$ Гц), 6,83 (1H, д, $J=8,78$ Гц), 7,06 (1H, д, $J=2,26$ Гц), 7,48 (1H, д, $J=8,78$ Гц).

MS ($m+1$) = 836,19

Приклад 24: Синтез сполуки I-24



Стадія (1): Сполука X-2 + Сполука 24a → Сполука I-24

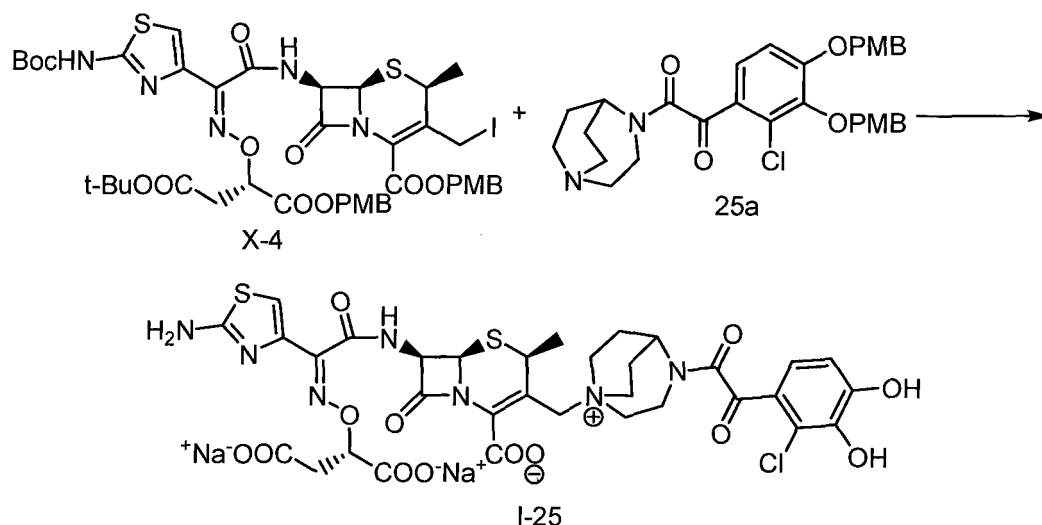
Із сполуки X-2 (1,082 г, 1,0 ммоль) і сполуки 24a (579 мг, 1,0 ммоль), отримували сполуку I-24 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 442 мг (49 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,55 (3H, д, $J=7,15$ Гц), 1,94 (6H, т, $J=7,72$ Гц), 2,72 (2H, т, $J=5,77$ Гц), 3,35 (2H, с), 3,50 (6H, дт, $J=29,32, 7,75$ Гц), 3,98-4,08 (2H, м), 4,68 (1H, д, $J=14,18$ Гц), 4,96 (1H, дд, $J=9,10, 4,33$ Гц), 5,42 (1H, д, $J=4,89$ Гц), 5,80 (1H, д, $J=4,89$ Гц), 6,90 (1H, д, $J=8,53$ Гц), 7,05 (1H, с), 7,31 (1H, д, $J=8,53$ Гц).

MS ($m+1$) = 850,20

Приклад 25: Синтез сполуки I-25



Стадія (1): Сполука X-4 + Сполука 25a → Сполука I-25

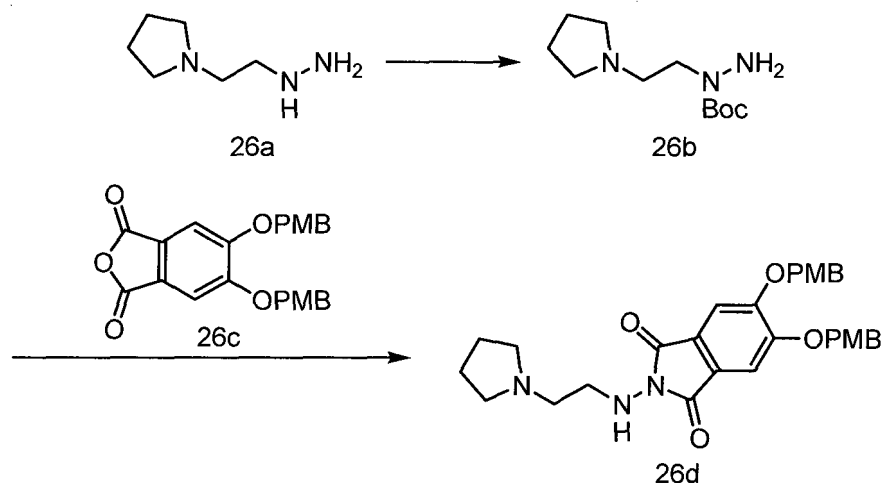
Із сполуки X-4 (1,036 г, 1,0 ммоль) і сполуки 25a (565 мг, 1,0 ммоль), отримували сполуку I-25 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

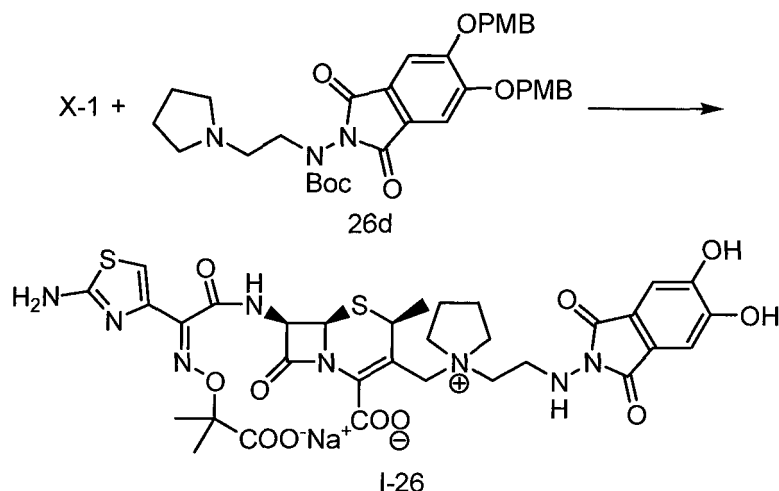
Вихід: 550 мг (63 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,58 (3H, дд, J=9,35, 7,22 Гц), 2,29-2,42 (4H, м), 2,70-2,74 (2H, м), 3,54-3,95 (7H, м), 4,02-4,10 (1H, м), 4,22-4,38 (2H, м), 4,87 (2H, д, J=13,93 Гц), 4,95-4,98 (1H, м), 5,43 (1H, д, J=4,77 Гц), 5,81 (1H, т, J=4,83 Гц), 6,83 (1H, дд, J=8,78, 6,84 Гц), 7,04 (1H, с), 7,48 (1H, д, J=8,78 Гц).

MS (m+1) = 836,19

Приклад 26: Синтез сполуки I-26





Стадія (1): Сполука 26a → Сполука 26b → Сполука 26d

Розчин сполуки 26a (1,29 г, 10 ммоль) в етанолі (10 мл) охолоджували льодом і додавали по краплях розчин Boc_2O (2,44 мл, 10,5 ммоль) в етанолі (10 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі, реакційну суміш концентрували і потім сушили при зниженому тиску з отриманням сполуки 26b у вигляді безбарвної олії. Отриману сполуку 26b використовували в наступній реакції без очищення.

Всю отриману кількість сполуки 26b розчиняли в толуолі (40 мл), і розчин охолоджували льодом. Додавали сполуку 26c (4,20 г, 10 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім перемішування при кип'ятінні із зворотним холодильником впродовж 6 годин, до реакційної суміші додавали водний розчин гідроксиду натрію, потім екстрагували етилацетатом. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією і потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (3 % триетиламін в суміші етилацетат/гексан) з отриманням сполуки 26d у вигляді білої твердої речовини.

Отримана кількість: 3,60 г (57 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,51 (4H, c), 1,56 (9H, c), 2,42-2,46 (4H, м), 2,71 (2H, кв., $J=7,24$ Гц), 3,71-3,79 (2H, м), 3,82 (6H, c), 5,18 (4H, c), 6,89-6,92 (4H, м), 7,33-7,37 (6H, м).

Стадія (2): Сполука X-1 + Сполука 26d → Сполука I-26

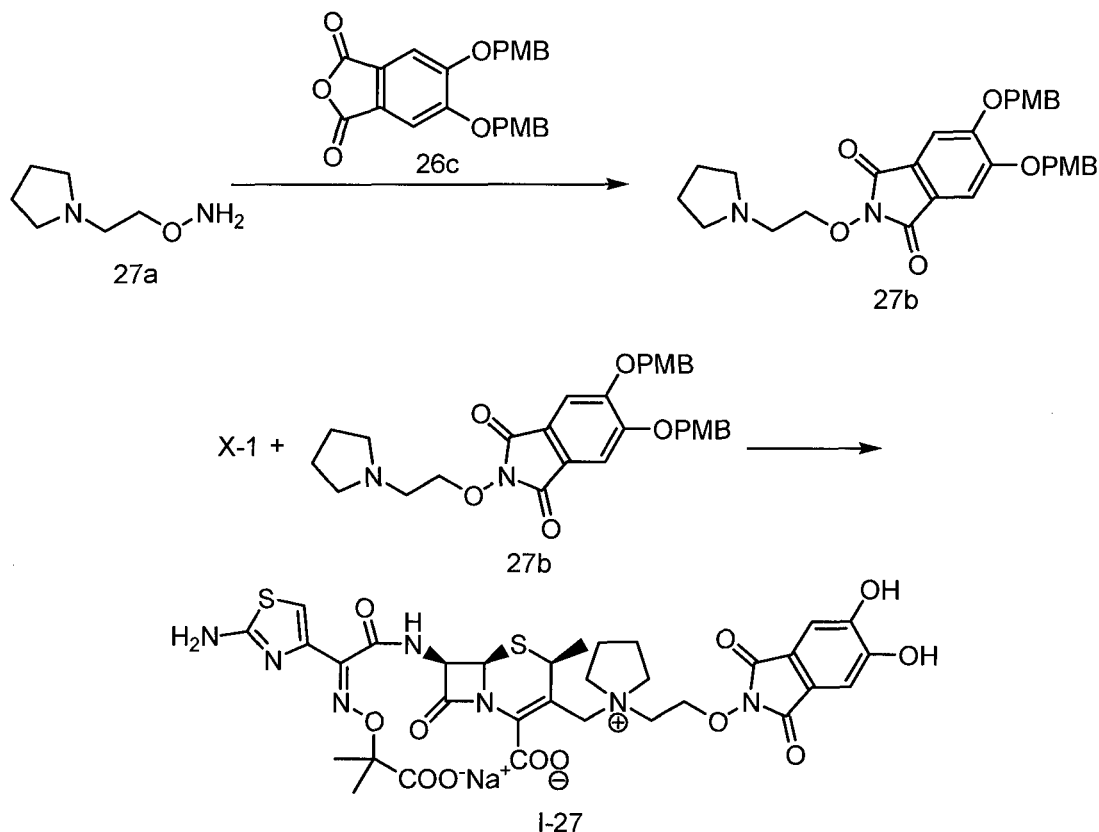
Із сполуки X-1 (932 мг, 1,0 ммоль) і сполуки 26d (632 мг, 1,0 ммоль), отримували сполуку I-26 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 449 мг (57 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,50 (3H, c), 1,51 (3H, c), 1,53 (3H, д, $J=7,07$ Гц), 2,22 (4H, c), 3,45-3,53 (6H, м), 3,64-3,77 (2H, м), 3,97 (1H, кв., $J=7,07$ Гц), 4,26 (1H, д, $J=14,31$ Гц), 4,92 (1H, д, $J=14,31$ Гц), 5,39 (1H, д, $J=A$, 11 Гц), 5,77 (1H, д, $J=A$, 11 Гц), 6,98 (1H, c), 7,20 (2H, c).

MS ($m+1$) = 773,33

Приклад 27: Синтез сполуки I-27



Стадія (1): Сполука 27a → Сполука 27b

Розчин сполуки 27a (911 мг, 7,0 ммоль) в толуолі (30 мл) охолоджували льодом і додавали сполуку 26c (2,94 г, 7,0 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин, додавали оцтову кислоту (440 мкл, 7,7 ммоль). Після перемішування при кип'ятінні із зворотним холодильником впродовж 1 години, до реакційної суміші додавали водний розчин гідроксиду натрію, потім екстрагували етилацетатом. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією і потім концентрували при зниженому тиску. Додавали діізопропіловий ефір для осадження твердої речовини. Тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 27b у вигляді білої твердої речовини.

Отримана кількість: 2,60 г (70 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,71-1,74 (4H, м), 2,58 (4H, с), 2,89 (2H, т, $J=5,71$ Гц), 3,81 (6H, с), 4,29 (2H, т, $J=5,71$ Гц), 5,17 (4H, с), 6,90 (4H, д, $J=8,66$ Гц), 7,32 (2H, с), 7,34 (4H, д, $J=8,66$ Гц).

Стадія (2): Сполука 1a + Сполука 9a → Сполука (I-9)

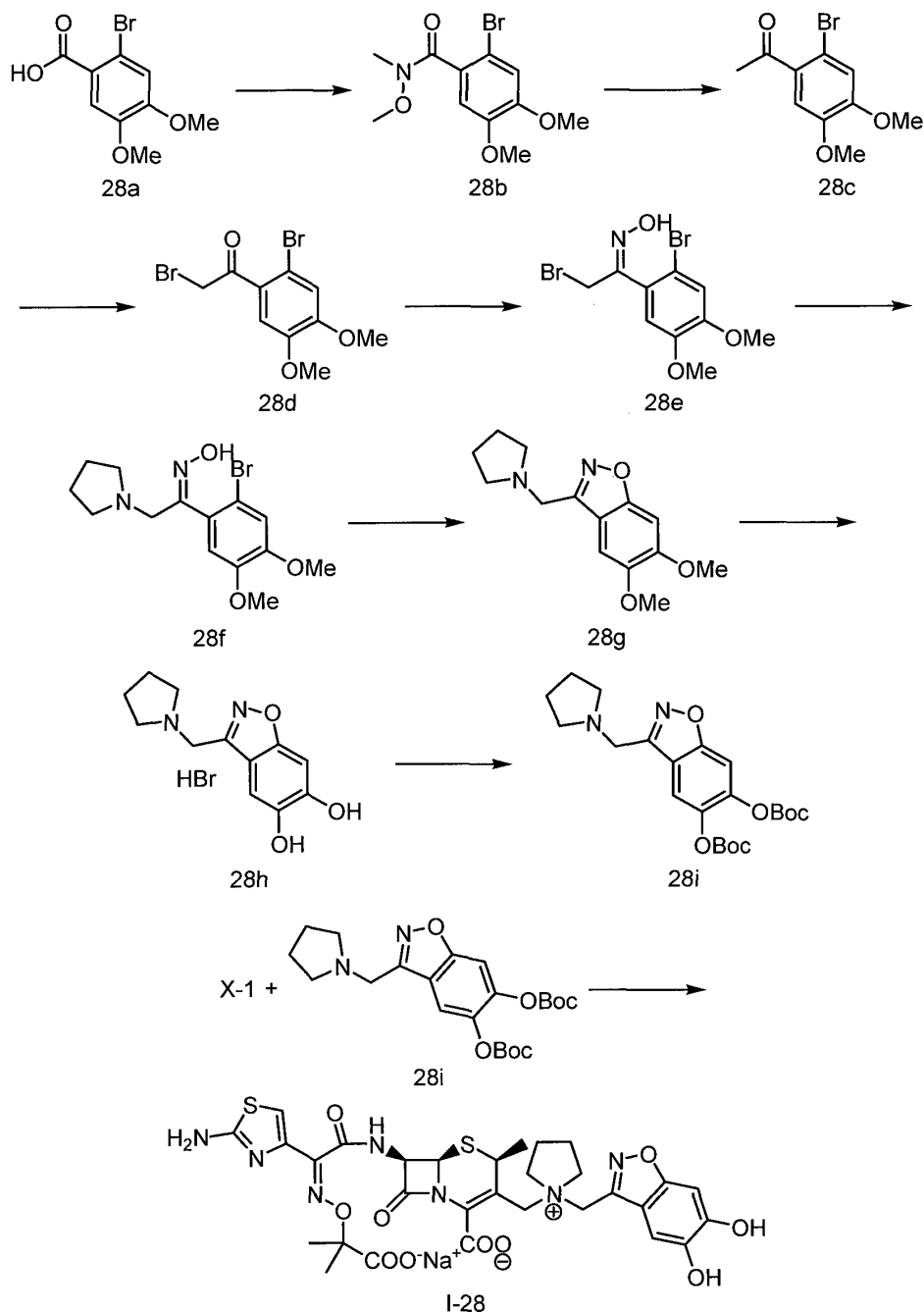
Із сполуки 1a (932 мг, 1,0 ммоль) і сполуки 9a (632 мг, 1,0 ммоль), отримували сполуку I-9 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 1.

Вихід: 453 мг, (57 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,51 (3H, с), 1,53 (3H, с), 1,61 (3H, д, $J=7,03$ Гц), 2,27 (4H, с), 3,52-3,62 (2H, м), 3,71-3,78 (2H, м), 3,84-3,95 (2H, м), 4,10 (1H, кв., $J=7,03$ Гц), 4,38 (1H, д, $J=14,43$ Гц), 4,56-4,69 (2H, м), 5,00 (1H, д, $J=14,43$ Гц), 5,47 (1H, д, $J=4,77$ Гц), 5,82 (1H, д, $J=4,77$ Гц), 7,01 (1H, с), 7,12 (2H, с).

MS ($m+1$) = 774,34

Приклад 28: Синтез сполуки I-28



Стадія (1): Сполука 28a → Сполука 28b → Сполука 28c

Розчин сполуки 28a (24,4 г, 93 ммоль) в дихлорметані (120 мл) охолоджували льодом і додавали до нього N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлорид (16,4 г, 168 ммоль) і 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід гідрохлорид (32,2 г, 168 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 4,5 годин, до реакційної суміші додавали воду, потім екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували і сушили при зниженому тиску з отриманням сполуки 28b у вигляді помаранчевої олії. Отриману сполуку 28b використовували в наступній реакції без очищення.

Всю отриману кількість сполуки 28b розчиняли в тетрагідрофурані (500 мл), і розчин охолоджували до 0°C. Додавали розчин 1 моль/л метилмагнійброміду (186 мл, 186 ммоль) в тетрагідрофурані. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 5 годин, до реакційної суміші додавали водний розчин хлорид амонію, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували при зниженому тиску. Додавали діізопропіловий ефір для осадження твердої речовини. Тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 28c.

Отримана кількість: 23,5 г (97 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,68 (3H, c), 3,90 (3H, c), 3,92 (3H, c), 7,05 (1H, c), 7,15 (1H, c).

Стадія (2): Сполука 28с \rightarrow Сполука 28d

Розчин бромиду міді (7,97 г, 35,7 ммоль) в етилацетаті (20 мл) кип'ятили із зворотним холодильником і додавали до нього розчин сполуки 28с (5,0 г, 19,3 ммоль) в хлороформі (20 мл). Після перемішування при кип'ятінні із зворотним холодильником впродовж 2,5 годин, нерозчинну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан) з отриманням сполуки 28d у вигляді жовтої олії.

Отримана кількість: 4,61 г (71 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,90 (3H, c), 3,93 (3H, c), 4,59 (2H, c), 7,06 (1H, c), 7,13 (1H, c).

Стадія (3): Сполука 28d \rightarrow Сполука 28e \rightarrow Сполука 28f

До розчину сполуки 28d (4,61 г, 13,6 ммоль) в метанолі (180 мл) і воді (30 мл) додавали гідроксиламіну гідрохлорид (7,58 г, 109 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі, до реакційної суміші додавали водний розчин хлористоводневої кислоти, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували і сушили при зниженому тиску з отриманням сполуки 28e у вигляді жовтої олії. Отриману сполуку 28e використовували в наступній реакції без очищення.

Всю отриману кількість сполуки 28e розчиняли в тетрагідрофурані (50 мл) і додавали піролідін (3,38 мл, 40,9 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 години, до реакційної суміші додавали воду, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували і сушили при зниженому тиску з отриманням сполуки 28f у вигляді жовтого порошку.

Отримана кількість: 4,63 г (99 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,77-1,80 (4H, м), 2,64 (4H, шир.с), 3,49 (2H, c), 3,86 (3H, c), 3,88 (3H, c), 6,68 (1H, c), 7,06 (1H, c).

Стадія (4): Сполука 28f \rightarrow Сполука 28g

До розчину сполуки 28f (4,29 г, 12,5 ммоль) в 1,4-діоксані (300 мл) додавали третбутоксид натрію (1,80 г, 18,8 ммоль). Потім реакційну посудину піддавали дегазації при зниженому тиску і додавали ацетат паладію (421 мг, 1,88 ммоль) і 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан (1,19 мг, 2,88 ммоль). Після перемішування при 80°C впродовж 4,5 годин, до реакційної суміші додавали воду, потім двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і потім сушили над безводним сульфатом натрію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/гексан) з отриманням сполуки 28g у вигляді жовтої олії.

Отримана кількість: 1,82 г (56 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,79-1,83 (4H, м), 2,60-2,63 (4H, м), 3,94 (3H, c), 3,97 (3H, c), 3,98 (2H, c), 7,02 (1H, c), 7,18 (1H, c).

Стадія (5): Сполука 28g \rightarrow Сполука 28h \rightarrow Сполука 28i

Розчин сполуки 28g (1,82 г, 6,94 ммоль) в дихлорметані (20 мл) охолоджували льодом і додавали до нього по краплях трибромід бору (1,97 мл, 20,8 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1,5 годин, до реакційної суміші додавали метанол при 0°C, і концентрували і сушили при зниженому тиску з отриманням сполуки 28h у вигляді коричневої твердої речовини. Отриману сполуку 28h використовували в наступній реакції без очищення.

Всю отриману кількість сполуки 28h суспендували в дихлорметані (20 мл), і суспензію охолоджували льодом і додавали до неї триетиламін (1,44 мл, 10,4 ммоль), DMAP (42 мг, 0,35 ммоль), і Woc_2O (4,83 мл, 20,8 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі, до реакційної суміші додавали воду, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, і потім сушили над безводним сульфатом натрію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (3 % триетиламін в суміші етилацетат/гексан) з отриманням сполуки 28i у вигляді жовтої твердої речовини.

Отримана кількість: 602 мг (20 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,57 (18H, c), 1,78-1,81 (4H, м), 2,58-2,61 (4H, м), 4,00 (2H, c), 7,51 (1H, c), 7,78 (1H, c).

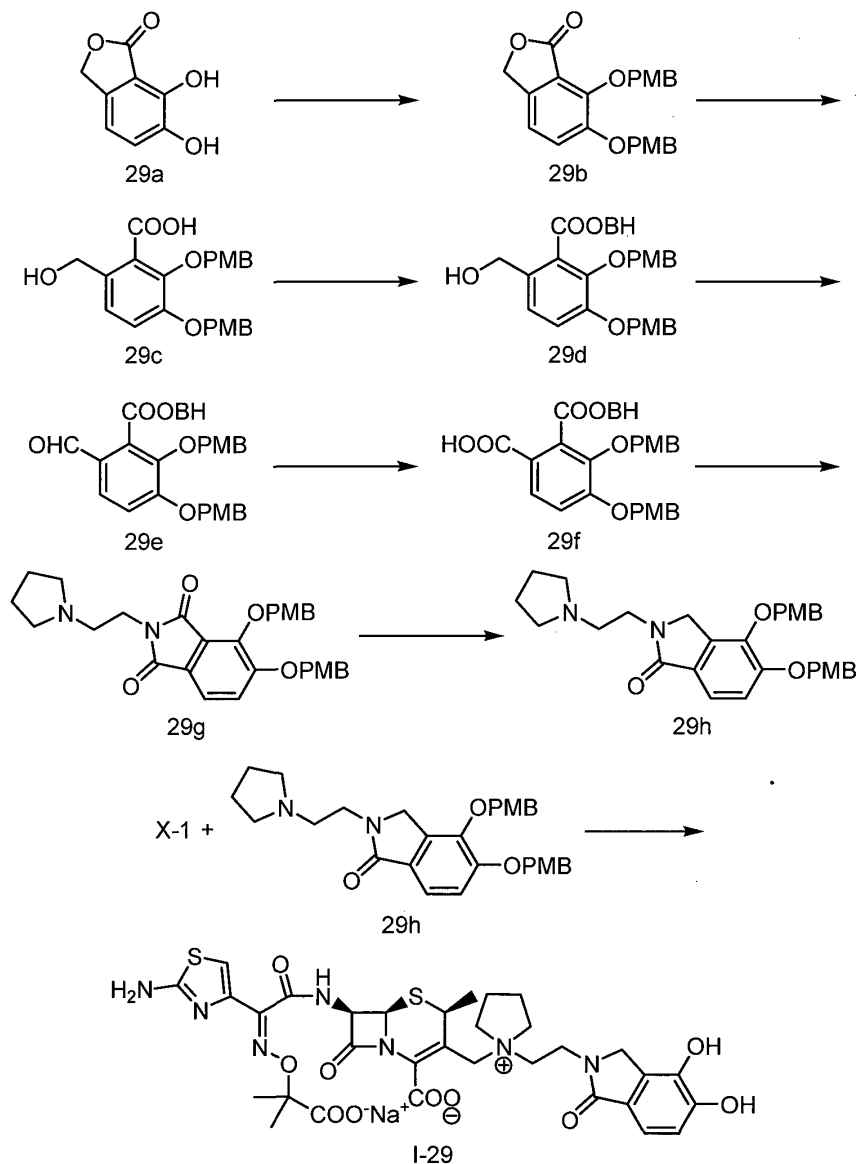
Стадія (6): Сполука X-1 + Сполука 28i \rightarrow Сполука I-28

Із сполуки X-1 (932 мг, 1,0 ммоль) і сполуки 28i (434 мг, 1,0 ммоль), отримували сполуку I-28 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 344 мг (47 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,42 (3H, д, $J=7,03$ Гц), 1,48 (3H, с), 1,50 (3H, с), 2,28 (4H, с), 3,52-3,65 (3H, м), 3,81-3,84 (1H, м), 4,01 (1H, кв., $J=7,15$ Гц), 4,40 (1H, д, $J=14,05$ Гц), 4,90 (2H, дд, $J=32,12, 14,68$ Гц), 5,07 (1H, д, $J=14,05$ Гц), 5,40 (1H, д, $J=4,11$ Гц), 5,79 (1H, д, $J=4,77$ Гц), 6,97 (1H, с), 7,18 (1H, с), 7,22 (1H, с).
MS ($m+1$) = 716,06

Приклад 29: Синтез сполуки I-29



Стадія (1): Сполука 29a \rightarrow Сполука 29b

До розчину сполуки 29a (12,6 г, 76 ммоль) в DMF (120 мл) додавали карбонат калію (23,0 г, 166 ммоль), 4-метоксибензил-хлорид (22,7 мл, 166 ммоль) і йодид натрію (5,67 г, 38 ммоль), і суміш перемішували при 70°C впродовж 1,5 годин. Розчинник видаляли випаровуванням, і залишок розбавляли водою і етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, і концентрували. Осаджену речовину збирали фільтрацією, промивали діізопропіловим ефіром і сушили під високим вакуумом з отриманням сполуки 29b (22,7 г, 74 %) у вигляді жовтуватої твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 3,79 (3H, с), 3,82 (3H, с), 5,05 (2H, с), 5,17 (2H, с), 5,26 (2H, с), 6,82 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 6,89 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,00 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,22 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,30 (2H, д, $J=8,2$ Гц), 7,42 (2H, д, $J=8,4$ Гц).

Стадія (2): Сполука 29b \rightarrow Сполука 29c

До розчину сполуки 29b (22,4 г, 55 ммоль) в метанолі (55 мл) і тетрагідрофурані (55 мл) додавали розчин 2 моль/л гідроксиду натрію (83 мл, 166 ммоль), і суміш перемішували при 70°C впродовж 1,5 годин. Отриману суміш охолоджували до кімнатної температури і потім розбавляли діетиловим ефіром. Водний шар відділяли і доводили значення рН до 3,0 шляхом додавання розчину 2 моль/л хлористоводневої кислоти. Суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, випаровували і сушили під високим вакуумом з

отриманням сполуки 29с (20,5 г, 88 %) у вигляді блідо-рожевої твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 3,80 (3H, с), 3,84 (3H, с), 4,67 (2H, с), 5,11 (2H, с), 5,12 (2H, с), 6,82 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 6,95 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,19-7,24 (4H, м), 7,39 (2H, д, $J=8,7$ Гц).

Стадія (3): Сполука 29с \rightarrow Сполука 29d \rightarrow Сполука 29е

До розчину сполуки 29с (45,7 г, 108 ммоль) в тетрагідрофурані (350 мл) додавали розчин дифенілдіазометану (23,0 г, 118 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) впродовж 20 хвилин при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, і потім розчинник видаляли випаровуванням. Залишок сушили під високим вакуумом з отриманням неочищеної речовини, що містить сполуку 13е в якості основного компонента, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

До розчину приготованої вище сполуки 29d в дихлорметані (640 мл) при перемішуванні додавали періодинан Десса-Мартіна (50,4 г, 119 ммоль) при 0°C , і потім суміш перемішували при 0°C впродовж 2 годин. Суміш розбавляли водою, і органічний розчинник видаляли випаровуванням. Отриману водну суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок розтирали з діізопропіловим ефіром, і тверду речовину збирали фільтрацією і сушили під високим вакуумом з отриманням сполуки 29е (51,1 г, 80 %) у вигляді безбарвної твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 3,79 (3H, с), 3,84 (3H, с), 4,86 (2H, с), 5,14 (2H, с), 6,68 (2H, д, $J=8,66$ Гц), 6,93 (2H, д, $J=8,78$ Гц), 6,97 (2H, д, $J=8,66$ Гц), 7,14 (1H, д, $J=8,41$ Гц), 7,19 (1H, с), 7,25-7,27 (5H, м), 7,36-7,38 (7H, м), 7,61 (1H, д, $J=8,41$ Гц), 9,74 (1H, с).

Стадія (4): Сполука 29е \rightarrow Сполука 29f

До розчину сполуки 29е (51,1 г, 87 ммоль) в 1,4-діоксані (600 мл) і воді (200 мл) додавали амідосірчану кислоту (16,9 г, 174 ммоль) і хлорит натрію (19,6 г, 174 ммоль). Суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хвилин, потім додавали водний розчин бісульфіту натрію (36,2 г, 348 ммоль). Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Тверду речовину, осаджену шляхом додавання діізопропілового ефіру, збирали фільтрацією і сушили під високим вакуумом з отриманням сполуки 29f (51,4 г, 98 %) у вигляді безбарвної твердої речовини.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,73 (3H, с), 3,77 (3H, с), 4,71 (2H, с), 5,20 (2H, с), 6,69 (2H, д, $J=8,59$ Гц), 6,85 (2H, д, $J=8,59$ Гц), 6,97-6,99 (3H, м), 7,26-7,28 (6H, м), 7,36-7,38 (5H, м), 7,45 (2H, д, $J=8,59$ Гц), 7,75 (1H, д, $J=8,84$ Гц).

Стадія (5): Сполука 29f \rightarrow Сполука 29g

До розчину сполуки 29f (9,07 г, 15 ммоль) в DMF (90 мл) при перемішуванні при 0°C додавали 1-гідроксibenзотриазол (2,23 г, 16,5 ммоль), 1-(2-аміноетил) піролідін (2,26 мл, 18 ммоль) і EDC гідрохлорид (3,74 г, 19,5 ммоль), і потім суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3,5 годин. Органічний розчинник видаляли випаровуванням, і залишок розбавляли водою. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розчином 1 моль/л гідроксиду натрію, водою і сольовим розчином, і потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Осаджену речовину збирали фільтрацією і сушили під високим вакуумом з отриманням сполуки 29g (6,73 г, 87 %) у вигляді безбарвної твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,74-1,77 (4H, м), 2,57-2,60 (4H, м), 2,73 (2H, т, $J=6,96$ Гц), 3,78-3,81 (5H, м), 3,83 (3H, с), 5,09 (2H, с), 5,28 (2H, с), 6,82 (2H, д, $J=8,66$ Гц), 6,92 (2H, д, $J=8,66$ Гц), 7,12 (1H, д, $J=8,03$ Гц), 7,31 (2H, д, $J=8,66$ Гц), 7,38 (2H, д, $J=8,66$ Гц), 7,47 (1H, д, $J=8,03$ Гц).

Стадія (6): Сполука 29g \rightarrow Сполука 29h

До розчину сполуки 29g (1,55 г, 3,0 ммоль) в оцтовій кислоті (60 мл) додавали порошок цинку (3,92 г, 60 ммоль). Після перемішування при 80°C впродовж 3 годин, нерозчинну речовину видаляли фільтрацією і потім до фільтрату додавали воду, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водним розчином гідроксиду натрію, потім насиченим сольовим розчином, і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (3 % триетиламін в суміші етилацетат/гексан) з отриманням сполуки 29h у вигляді безбарвної олії.

Вихід: 870 мг (58 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,74-1,78 (4H, м), 2,52-2,55 (4H, м), 2,64 (2H, т, $J=6,90$ Гц), 3,64 (2H, т, $J=6,90$ Гц), 3,79 (3H, с), 3,83 (3H, с), 4,09 (2H, с), 5,04 (2H, с), 5,14 (2H, с), 6,81 (2H, д, $J=6,65$ Гц), 6,93 (2H, д, $J=8,66$ Гц), 7,09 (1H, д, $J=8,28$ Гц), 7,20 (2H, д, $J=8,66$ Гц), 7,40 (2H, д, $J=8,53$ Гц), 7,50 (1H, д, $J=8,28$ Гц).

Стадія (7): Сполука X-1 + Сполука 29h \rightarrow Сполука I-29

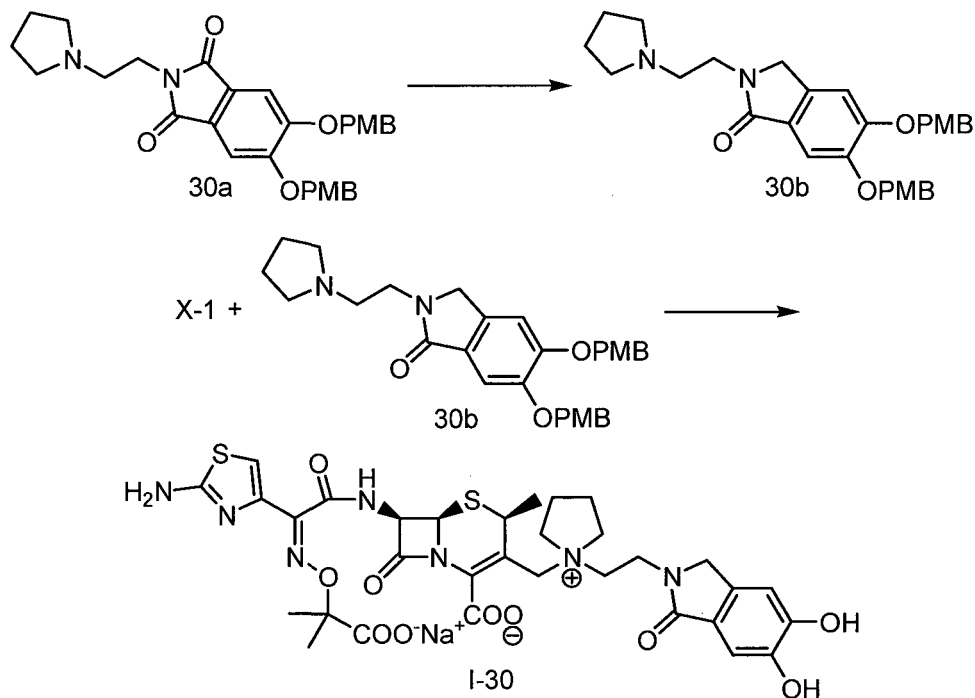
Із сполуки X-1 (745 мг, 0,80 ммоль) і сполуки 29h (402 мг, 0,80 ммоль) отримували сполуку I-29 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 244 мг (40 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,50 (3H, c), 1,52 (3H, c), 1,57 (3H, д, $J=6,06$ Гц), 2,22 (4H, c), 3,51-3,73 (6H, м), 4,05-4,10 (3H, м), 4,29 (1H, д, $J=14,15$ Гц), 4,49 (2H, c), 5,04 (1H, д, $J=14,15$ Гц), 5,47 (1H, д, $J=2,53$ Гц), 5,80 (1H, д, $J=2,53$ Гц), 7,00-7,04 (2H, м), 7,22 (1H, д, $J=8,08$ Гц).

MS ($m+1$) = 744,21

Приклад 30: Синтез сполуки I-30



Стадія (1): Сполука 30a \rightarrow Сполука 30b

Із сполуки 30a (1,03 г, 2,0 ммоль) отримували сполуку 30b у вигляді білої твердої речовини, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 29.

Вихід: 585 мг (58 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,76 (4H, c), 2,56 (4H, c), 2,72 (2H, т, $J=6,32$ Гц), 3,70 (2H, т, $J=6,32$ Гц), 3,81 (6H, c), 4,34 (2H, c), 5,12 (4H, c), 6,89 (4H, д, $J=8,59$ Гц), 6,93 (1H, c), 7,33-7,38 (5H, м).

Стадія (2): Сполука X-1 + Сполука 30b \rightarrow Сполука I-30

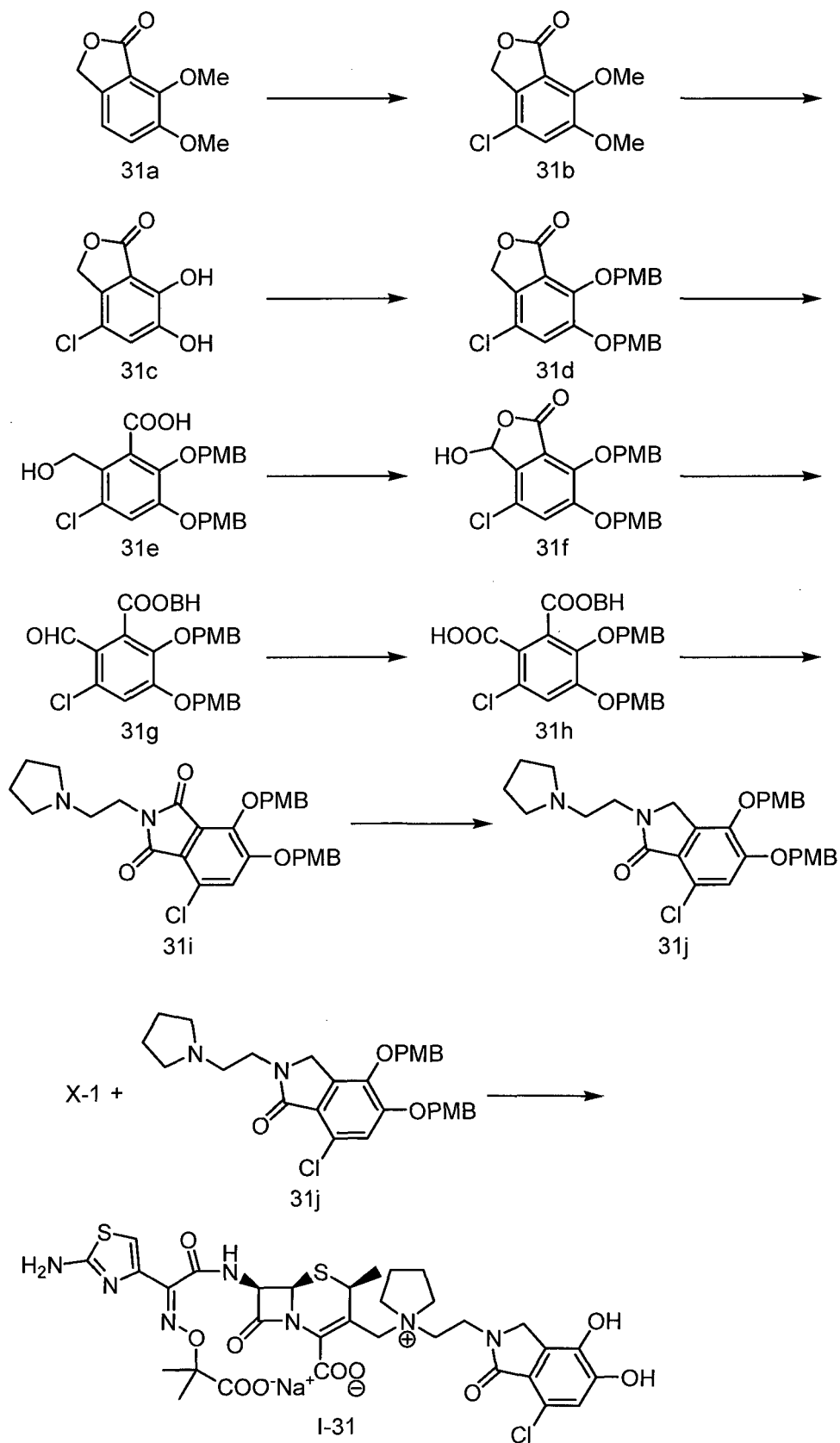
Із сполуки X-1 (745 мг, 0,80 ммоль) і сполуки 30b (402 мг, 0,80 ммоль) отримували сполуку I-30 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 236 мг (39 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,50 (3H, c), 1,52 (3H, c), 1,56 (3H, д, $J=6,57$ Гц), 2,23 (4H, c), 3,49-3,73 (6H, м), 4,02-4,10 (3H, м), 4,28 (1H, д, $J=14,15$ Гц), 4,42 (2H, c), 5,02 (1H, д, $J=14,15$ Гц), 5,46 (1H, д, $J=3,28$ Гц), 5,80 (1H, д, $J=3,28$ Гц), 7,01 (1H, c), 7,03 (1H, c), 7,17 (1H, c).

MS ($m+1$) = 744,21

Приклад 31: Синтез сполуки I-31



Стадія (1): Сполука 31a → Сполука 31b

До розчину сполуки 31a (6,31 г, 32,5 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл) додавали NCS (4,77 г, 35,7 ммоль). Після перемішування при 60°C впродовж 1 години, нерозчинну речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 31b.

Вихід: 6,15 г (83 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 3,91 (3H, c), 4,09 (3H, c), 5,15 (2H, c), 7,16 (1H, c).

Стадія (2): Сполука 31b → Сполука 31c

Розчин сполуки 31b (6,83 г, 30 ммоль) в дихлорметані (60 мл) охолоджували льодом і додавали до нього по краплях трибромід бору (9,43 мл, 100 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин, реакційну суміш виливали на лід і випаровували дихлорметан. Потім тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 31c.

Вихід: 5,57 г (93 %)

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 5,15 (2H, c), 7,10 (1H, c).

Стадія (3): Сполука 31c → Сполука 31d

Із сполуки 31c (5,57 г, 27,8 ммоль) отримували сполуку 31d у вигляді білої твердої речовини, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 29.

Вихід: 8,45 г (69 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,79 (3H, c), 3,83 (3H, c), 5,03 (2H, c), 5,12 (2H, c), 5,24 (2H, c), 6,81 (2H, d, J=8,54 Гц), 6,91 (2H, d, J=8,54 Гц), 7,17 (1H, c), 7,30 (2H, d, J=8,39 Гц), 7,37 (2H, d, J=8,54 Гц).

Стадія (4): Сполука 31d → Сполука 31e

Із сполуки 31d (8,45 г, 19,2 ммоль) отримували сполуку 31e у вигляді білої твердої речовини, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 29.

Вихід: 8,08 г (92 %)

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 3,74 (3H, c), 3,77 (3H, c), 4,49 (2H, c), 4,85 (2H, c), 5,15 (2H, c), 6,85 (2H, d, J=8,54 Гц), 6,97 (2H, d, J=8,54 Гц), 7,23 (2H, d, J=8,54 Гц), 7,30 (1H, c), 7,42 (2H, d, J=8,54 Гц).

Стадія (5): Сполука 31e → Сполука 31f

Розчин сполуки 31e (8,23 г, 17,9 ммоль) в дихлорметані (80 мл) охолоджували льодом і додавали періодинан Десса-Мартіна (8,37 г, 19,7 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин, до реакційної суміші додавали воду, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою, потім насиченим сольовим розчином, і потім сушили над безводним сульфатом натрію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували при зниженому тиску. Для осадження твердої речовини додавали діізопропіловий ефір. Тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 31f.

Вихід: 6,38 г (78 %)

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 3,73 (3H, c), 3,77 (3H, c), 5,06 (2H, c), 5,15 (2H, c), 6,85 (2H, d, J=8,54 Гц), 6,97 (2H, d, J=8,54 Гц), 7,30 (2H, d, J=8,54 Гц), 7,38 (2H, d, J=8,39 Гц), 7,58 (1H, c).

Стадія (6): Сполука 31f → Сполука 31g → Сполука 31h

До розчину сполуки 31f (6,38 г, 14,0 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл) додавали по краплях розчин дифенілдіазометану (2,98 г, 15,4 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Для осадження твердої речовини додавали діізопропіловий ефір. Тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 31g.

Із сполуки 31g отримували сполуку 31h у вигляді білої твердої речовини, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 29.

Вихід: 8,72 г (98 %)

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 3,71 (3H, c), 3,77 (3H, c), 4,72 (2H, c), 5,19 (2H, c), 6,67 (2H, d, J=8,73 Гц), 6,79 (2H, d, J=8,73 Гц), 6,91 (1H, c), 6,98 (2H, d, J=8,73 Гц), 7,26-7,47 (13H, m).

Стадія (7): Сполука 31h → Сполука 31i

Із сполуки 31h (4,16 г, 6,51 ммоль) отримували сполуку 31i у вигляді білої твердої речовини, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 29.

Вихід: 2,36 г (66 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,76 (4H, c), 2,58 (4H, c), 2,73 (2H, t, J=6,82 Гц), 3,78-3,81 (5H, m), 3,84 (3H, c), 5,06 (2H, c), 5,22 (2H, c), 6,81 (2H, d, J=8,59 Гц), 6,93 (2H, d, J=8,59 Гц), 7,03 (1H, c), 7,30-7,35 (4H, m).

Стадія (8): Сполука 31i → Сполука 31j

Із сполуки 31i (1,10 г, 2,0 ммоль) отримували сполуку 31j у вигляді безбарвної олії, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 29.

Вихід: 381 мг (36 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,76 (4H, c), 2,53 (4H, c), 2,63 (2H, t, J=6,19 Гц), 3,60 (2H, t, J=6,69 Гц), 3,79 (3H, c), 3,84 (3H, c), 4,00 (2H, c), 5,01 (2H, c), 5,11 (2H, c), 6,81 (2H, d, J=8,34 Гц), 6,94 (2H, d, J=8,08 Гц), 7,02 (1H, c), 7,17 (2H, d, J=7,33 Гц), 7,39 (2H, d, J=7,83 Гц).

Стадія (9): Сполука X-1 + Сполука 31j → Сполука I-31

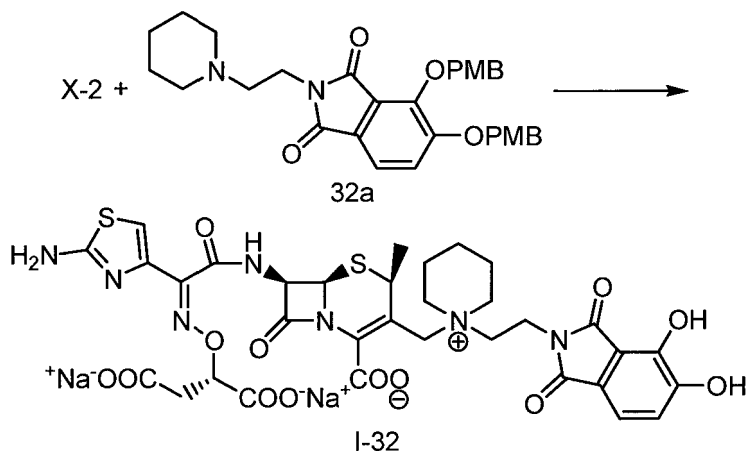
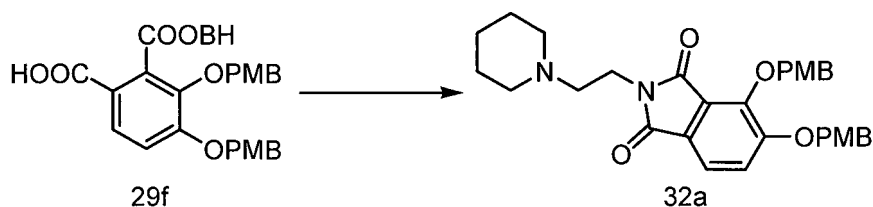
Із сполуки X-1 (745 мг, 0,80 ммоль) і сполуки 31j (430 мг, 0,80 ммоль) отримували сполуку I-31 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 155 мг (24 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,50 (3H, c), 1,52 (3H, c), 1,58 (3H, d, J=7,03 Гц), 2,23 (4H, c), 3,49-3,64 (5H, m), 3,74-3,78 (1H, m), 4,00-4,11 (3H, m), 4,27 (1H, d, J=14,18 Гц), 4,39 (2H, c), 5,05 (1H, d, J=14,18 Гц), 5,48 (1H, d, J=4,77 Гц), 5,80 (1H, d, J=4,77 Гц), 6,87 (1H, c), 7,01 (1H, c).

MS (m+1) = 778,23

Приклад 32: Синтез сполуки I-32



Стадія (1): Сполука 29f → Сполука 32a

Із сполуки 29f (3,02 г, 5,0 ммоль) і 1-(2-аміноетил)-піперидину (775 мкл, 5,5 ммоль) отримували сполуку 32a у вигляді білої твердої речовини, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 29.

Вихід: 2,51 г (95 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,38-1,43 (2H, м), 1,51-1,56 (4H, м), 2,46 (4H, с), 2,57 (2H, т, $J=6,96$ Гц), 3,76-3,79 (5H, м), 3,83 (3H, с), 5,09 (2H, с), 5,28 (2H, с), 6,82 (2H, д, $J=8,53$ Гц), 6,92 (2H, д, $J=8,53$ Гц), 7,11 (1H, д, $J=8,16$ Гц), 7,30-7,39 (4H, м), 7,47 (1H, д, $J=8,16$ Гц).

Стадія (2): Сполука X-2 + Сполука 32a → Сполука I-32

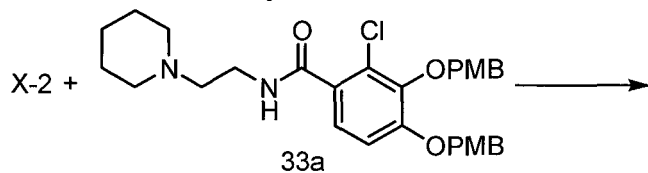
Із сполуки X-2 (1,082 г, 1,0 ммоль) і сполуки 32a (624 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-32 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 176 мг (21 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,59 (3H, д, $J=7,03$ Гц), 1,80-1,99 (6H, м), 2,69-2,73 (2H, м), 3,29-3,39 (3H, м), 3,60-3,81 (3H, м), 4,05-4,09 (3H, м), 4,29 (1H, д, $J=13,93$ Гц), 4,96 (1H, дд, $J=9,66$, 3,76 Гц), 5,11 (1H, д, $J=13,93$ Гц), 5,49 (1H, д, $J=4,64$ Гц), 5,78 (1H, д, $J=4,64$ Гц), 7,02 (1H, д, $J=7,78$ Гц), 7,09 (1H, с), 7,19 (1H, д, $J=7,78$ Гц).

MS (m+1) = 801,88 [0340]

Приклад 33: Синтез сполуки I-33



Стадія (1): Сполука X-2 + Сполука 33a → Сполука I-33

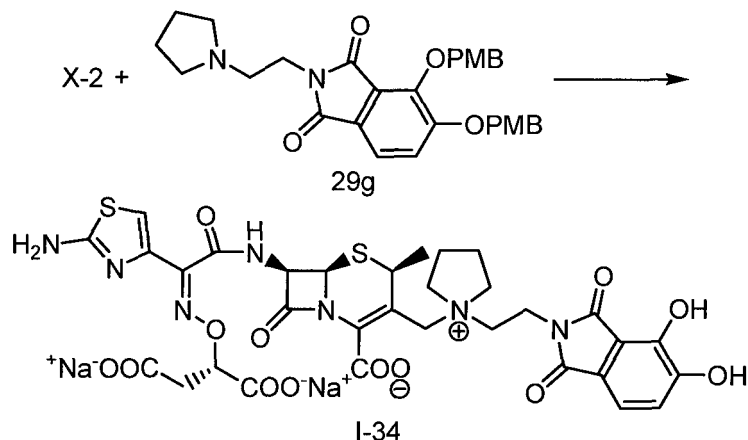
Із сполуки X-2 (1,082 г, 1,0 ммоль) і сполуки 33a (539 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-33 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 181 мг (21 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,57 (3H, д, $J=7,03$ Гц), 1,82-2,01 (5H, м), 2,68-2,72 (2H, м), 3,29-3,35 (3H, м), 3,61-3,96 (5H, м), 4,03 (1H, кв., $J=7,03$ Гц), 4,23 (1H, д, $J=13,93$ Гц), 4,96 (1H, дд, $J=9,47, 3,83$ Гц), 5,05 (1H, д, $J=13,93$ Гц), 5,46 (1H, д, $J=4,64$ Гц), 5,77 (1H, д, $J=4,64$ Гц), 6,91 (1H, д, $J=8,41$ Гц), 7,00 (1H, д, $J=8,41$ Гц), 7,06 (1H, с).

MS ($m+1$) = 809,98

Приклад 34: Синтез сполуки I-34



Стадія (1): Сполука X-2 + Сполука 29g \rightarrow Сполука I-34

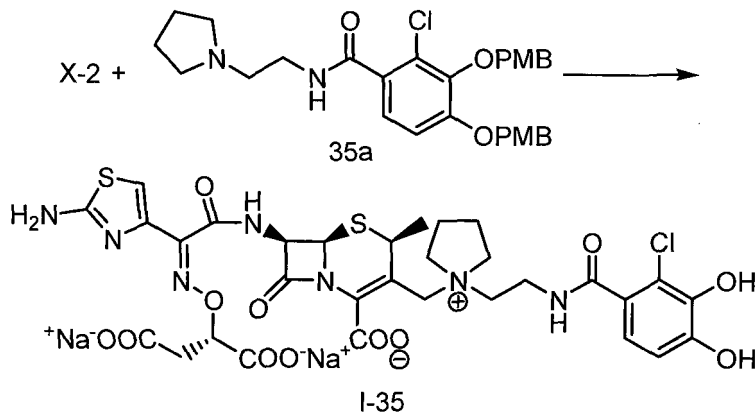
Із сполуки X-2 (1,082 г, 1,0 ммоль) і сполуки 29g (517 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-34 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 414 мг (50 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,59 (3H, д, $J=7,03$ Гц), 2,23 (4H, с), 2,70-2,74 (2H, м), 3,53-3,71 (6H, м), 4,04-4,09 (3H, м), 4,32 (1H, д, $J=14,18$ Гц), 4,96 (1H, дд, $J=9,79, 3,64$ Гц), 5,12 (1H, д, $J=14,18$ Гц), 5,47 (1H, д, $J=4,64$ Гц), 5,76 (1H, д, $J=4,64$ Гц), 7,02 (1H, д, $J=7,78$ Гц), 7,08 (1H, с), 7,17 (1H, д, $J=7,78$ Гц).

MS ($m+1$) = 788,02

Приклад 35: Синтез сполуки I-35



Стадія (1): Сполука X-2 + Сполука 35a \rightarrow Сполука I-35

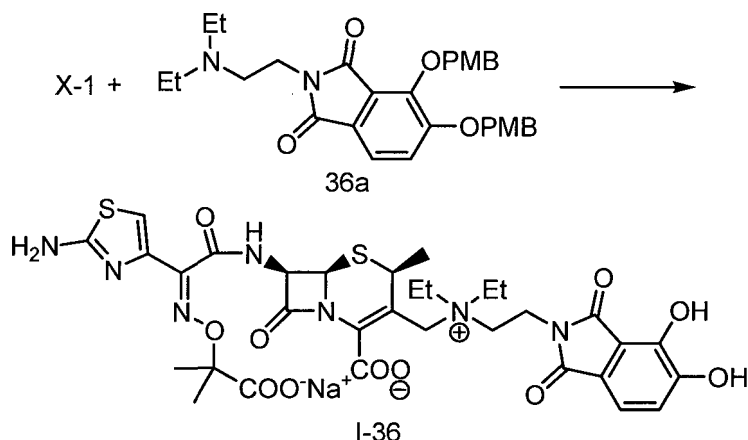
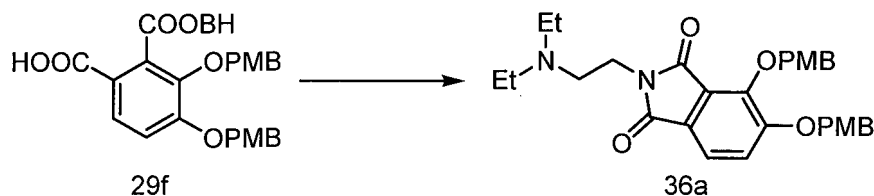
Із сполуки X-2 (1,082 г, 1,0 ммоль) і сполуки 35a (525 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-35 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 441 мг (53 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,56 (3H, д, $J=7,15$ Гц), 2,24 (4H, с), 2,69-2,72 (2H, м), 3,47-3,96 (9H, м), 4,01 (1H, кв., $J=7,07$ Гц), 4,27 (1H, д, $J=14,18$ Гц), 4,96 (1H, дд, $J=9,66, 3,76$ Гц), 5,07 (1H, д, $J=14,18$ Гц), 5,44 (1H, д, $J=4,64$ Гц), 5,75 (1H, д, $J=4,64$ Гц), 6,90 (1H, д, $J=8,41$ Гц), 6,99 (1H, д, $J=8,41$ Гц), 7,06 (1H, с).

MS ($m+1$) = 795,97

Приклад 36: Синтез сполуки I-36



Стадія (1): Сполука 29f → Сполука 36a

Із сполуки 29f (3,63 г, 6,0 ммоль) і N, N-діетил-етилендіаміну (1,01 мл, 7,2 ммоль) отримували сполуку 36a у вигляді білої твердої речовини, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 29.

Вихід: 1,98 г (64 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,47 (1H, д, J=8,03 Гц), 7,38 (2H, д, J=8,53 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,53 Гц), 7,11 (1H, д, J=8,03 Гц), 6,92 (2H, д, J=8,50 Гц), 6,82 (2H, д, J=8,53 Гц), 5,28 (2H, с), 5,08 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,79 (3H, с), 3,73 (2H, т, J=7,10 Гц), 2,69 (2H, т, J=7,09 Гц), 2,58 (4H, кв., J=7,11 Гц), 1,01 (6H, т, J=7,09 Гц).

Стадія (2): Сполука X-1 + Сполука 36a → Сполука I-36

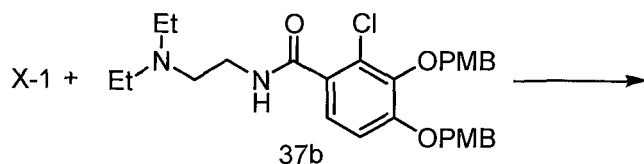
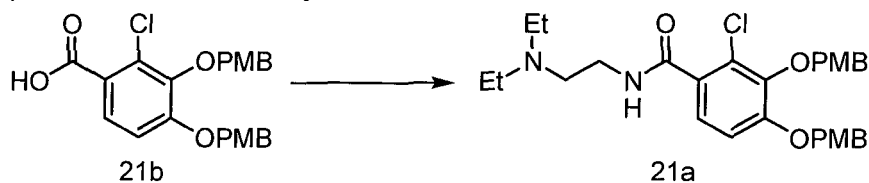
Із сполуки X-1 (559 мг, 0,60 ммоль) і сполуки 36a (311 мг, 0,60 ммоль) отримували сполуку I-36 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 110 мг (24 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,45 (6H, кв., J=7,40 Гц), 1,50 (3H, с), 1,52 (3H, с), 1,59 (3H, д, <J=6,90 Гц), 3,45-3,52 (6H, м), 3,95-4,11 (3H, м), 4,20 (1H, д, J=14,31 Гц), 5,03 (1H, д, J=14,31 Гц), 5,48 (1H, д, J=4,64 Гц), 5,77 (1H, д, J=4,64 Гц), 7,00 (1H, д, J=7,78 Гц), 7,04 (1H, с), 7,15 (1H, д, J=7,78 Гц).

MS (m+1) = 760,08

Приклад 37: Синтез сполуки I-37



Стадія (1): Сполука 37a → Сполука 37b

До суспензії сполуки 37a (4,29 г, 10 ммоль) в дихлорметані (40 мл) при перемішуванні на крижаній

бані додавали N, N-діетил-етилендіамін (1,69 мл, 12 ммоль), НОВт (1,62 г, 12 ммоль) і EDC (2,30 г, 12 ммоль), і потім суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Отриману суміш розбавляли етилацетатом і промивали розбавленим водним розчином гідроксиду натрію, водою і сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Осаджену речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 37b (4,55 г, 86 %).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,47 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,35-7,34 (4H, м), 7,03 (1H, шир.с), 6,94-6,92 (3H, м), 6,83 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 5,08 (2H, с), 4,95 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,80 (3H, с), 3,50 (2H, кв., $J=5,8$ Гц), 2,64 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 2,55 (4H, кв., $J=7,1$ Гц), 1,01 (6H, т, $J=7,1$ Гц).

Стадія (2): Сполука X-1 + Сполука 37b \rightarrow Сполука I-37

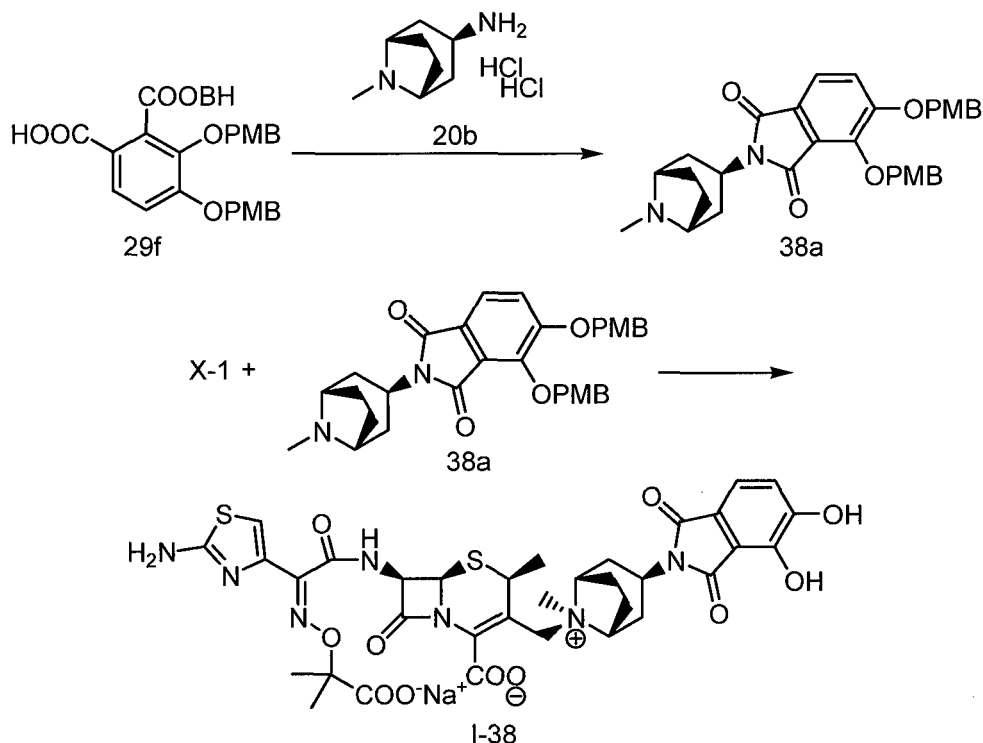
Із сполуки X-1 (932 мг, 1,0 ммоль) і сполуки 37b (527 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-37 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 320 мг (41 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,43 (6H, дд, $J=10,73$, 6,84 Гц), 1,49 (3H, с), 1,52 (3H, с), 1,57 (3H, д, $J=7,03$ Гц), 3,48 (6H, кв., $J=7,07$ Гц), 3,74-3,95 (2H, м), 3,99 (1H, кв., $J=6,86$ Гц), 4,17 (1H, д, $J=14,31$ Гц), 5,00 (1H, д, $J=14,31$ Гц), 5,45 (1H, д, $J=4,64$ Гц), 5,76 (1H, д, $J=4,64$ Гц), 6,90 (1H, д, $J=8,41$ Гц), 6,98 (1H, д, $J=8,41$ Гц), 7,03 (1H, с).

MS ($m+1$) = 768,22

Приклад 38: Синтез сполуки I-38



Стадія (1):

Із сполуки 29f (3,02 г, 5,0 ммоль), сполуки 20b (1,17 г, 5,5 ммоль) і DIEA (1,92 мл, 11 ммоль) отримували сполуку 38a у вигляді безбарвної олії, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 29.

Вихід: 100 мг (4 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,74 (2H, дд, $J=13,93$, 6,27 Гц), 1,87-1,93 (2H, м), 2,13-2,16 (2H, м), 2,21 (3H, с), 2,26-2,34 (2H, м), 3,24 (2H, с), 3,79 (3H, с), 3,83 (3H, с), 4,55-4,65 (1H, м), 5,08 (2H, с), 5,25 (2H, с), 6,81 (2H, д, $J=8,53$ Гц), 6,91 (2H, д, $J=8,53$ Гц), 7,09 (1H, д, $J=8,16$ Гц), 7,30 (2H, д, $J=8,66$ Гц), 7,37 (2H, д, $J=8,66$ Гц), 7,42 (1H, д, $J=8,16$ Гц).

Стадія (2): Сполука X-1 + Сполука 38a \rightarrow Сполука I-38

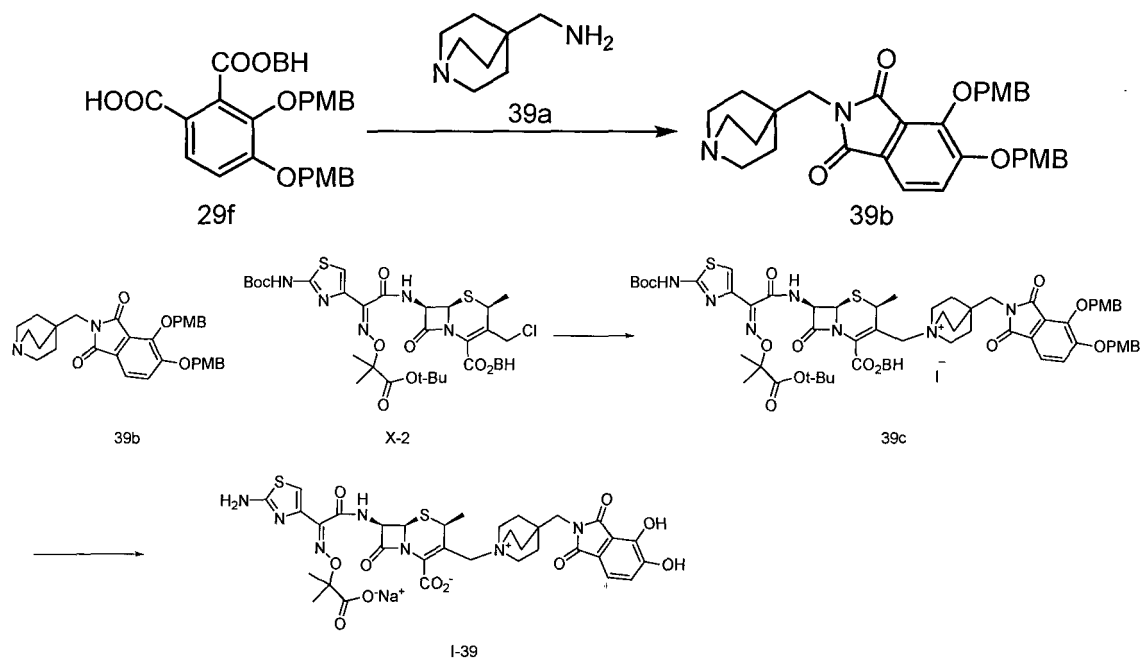
Із сполуки X-1 (466 мг, 0,50 ммоль) і сполуки 38a (271 мг, 0,50 ммоль) отримували сполуку I-38 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 126 мг (31 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,51 (3H, с), 1,53 (3H, с), 1,59 (3H, д, $J=7,15$ Гц), 2,21 (2H, т, $J=19,39$ Гц), 2,51-2,66 (4H, м), 2,83-2,99 (2H, м), 3,12 (3H, с), 4,00 (1H, с), 4,07-4,15 (3H, м), 4,75 (2H, д, $J=14,68$ Гц), 5,47 (1H, д, $J=4,89$ Гц), 5,84 (1H, д, $J=4,89$ Гц), 7,02 (1H, с), 7,04 (1H, д, $J=7,78$ Гц), 7,17 (1H, д, $J=7,78$ Гц).

MS ($m+1$) = 786,06

Приклад 39: Синтез сполуки I-39



Стадія (1): Сполуки 29f → Сполуки 39b

Із сполуки 29f (3,02 г, 5,0 ммоль) і сполуки 39a (771 мг, 5,5 ммоль) отримували Сполуку 39b у вигляді білої твердої речовини, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 29.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,41 (6H, т, J=7,65 Гц), 2,85 (6H, т, J=7,65 Гц), 3,79 (3H, с), 3,83 (3H, с), 5,11 (2H, с), 5,28 (2H, с), 6,81 (2H, д, J=8,66 Гц), 6,92 (2H, д, J=8,66 Гц), 7,14 (1H, д, J=8,03 Гц), 7,33 (2H, д, J=8,66 Гц), 7,37 (2H, д, J=8,66 Гц), 7,48 (1H, д, J=8,03 Гц).

Стадія (2): Сполука 39b + Сполука X-2 → Сполука 39c

Сполуку 39b (543 мг, 1,0 ммоль) додавали до розчину сполуки X-2 (932 мг, 1,0 ммоль) в диметилформаміді (2 мл) при 0°C, і отриманий розчин перемішували при 0°C впродовж 1 години. Реакційну суміш повільно додавали до 5 % сольового розчину (30 мл) (що містить 1,5 г бісульфіту натрію) при 0°C. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали водою і потім суспендували у воді. Суспензію ліофілізували з отриманням сполуки 39c у вигляді помаранчевої твердої речовини. Отриману сполуку 39c використовували без очищення в наступній реакції.

Стадія (3): Сполука 39c → Сполука I-39

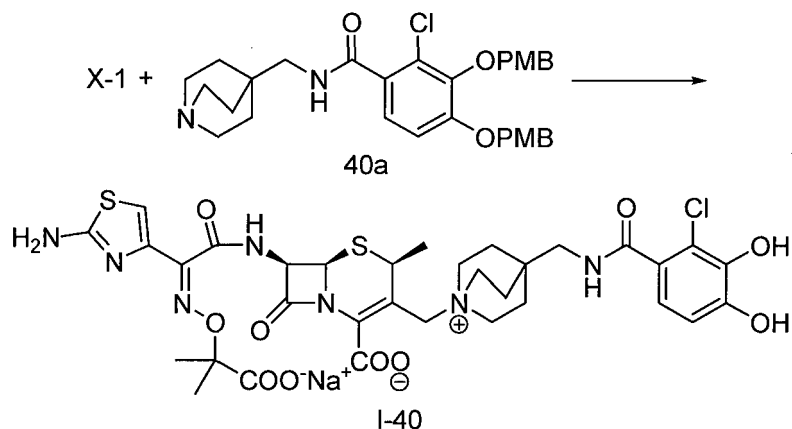
Всю отриману кількість сполуки 39c розчиняли в дихлорметані (10 мл), і розчин охолоджували до -40°C. Потім послідовно додавали анізол (1,1 мл, 10 ммоль) і 2M розчин хлориду алюмінію (5,00 мл, 10 ммоль) в нітродметані. Отриману суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш розчиняли у воді, водному розчині 2 моль/л хлористоводневої кислоти і ацетонітрилі. Отриманий розчин потім промивали діізопропіловим ефіром. У водну фазу додавали смолу HP20-SS, і потім ацетонітрил відганяли при зниженому тиску. Отриману рідину очищали колонковою хроматографією на октадецилсиліл-зв'язаному силікагелі. До отриманого розчину цільової сполуки додавали смолу HP20-SS, і потім ацетонітрил відганяли при зниженому тиску. Отриману рідку суміш очищали колонковою хроматографією на смолі HP20-SS. До розчину отриманої цільової сполуки додавали 0,2N водний розчин гідроксиду натрію до тих пір, поки значення pH не ставало рівним 6,0. Потім додавали шматочок сухого льоду. Отриманий розчин концентрували при зниженому тиску і потім ліофілізували з отриманням сполуки I-39 у вигляді помаранчевого порошку.

Отримана кількість: 168 мг (20 %).

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,50 (3H, с), 1,52 (3H, с), 1,55 (3H, д, J=7,15 Гц), 1,93 (6H, т, J=7,72 Гц), 3,41-3,53 (8H, м), 4,03-4,10 (2H, м), 4,61 (1H, д, J=14,43 Гц), 5,43 (1H, д, J=4,89 Гц), 5,84 (1H, д, J=4,89 Гц), 6,99 (1H, с), 7,04 (1H, д, J=7,91 Гц), 7,17 (1H, д, J=7,91 Гц).

MS (m+1) = 784,06

Приклад 40: Синтез сполуки I-40



Стадія (1): Сполука X-1 + Сполука 40a → Сполука I-40

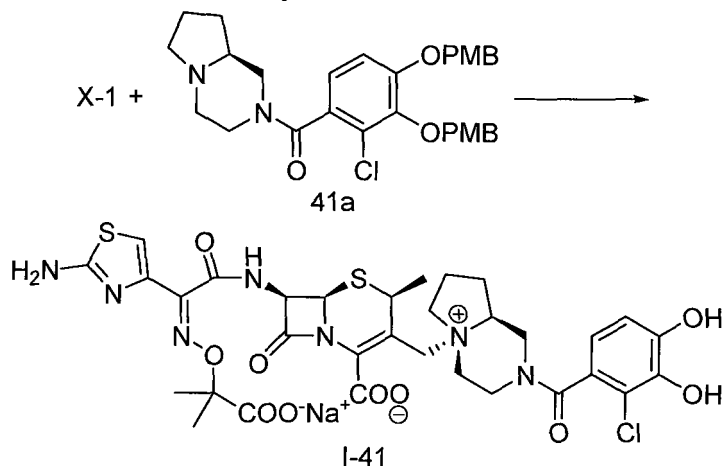
Із сполуки X-1 (932 мг, 1,0 ммоль) і сполуки 40a (543 мг, 1,0 ммоль), отримували сполуку I-40 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 523 мг (64 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,51 (3H, c), 1,53 (3H, c), 1,56 (3H, д, $J=7,15$ Гц), 1,96 (6H, т, $J=7,59$ Гц), 3,35 (2H, c), 3,45-3,57 (6H, м), 4,05-4,09 (2H, м), 4,64 (1H, д, $J=14,31$ Гц), 5,45 (1H, д, $J=4,89$ Гц), 5,85 (1H, д, $J=4,89$ Гц), 6,90 (1H, д, $J=8,41$ Гц), 6,95 (1H, д, $J=8,41$ Гц), 7,00 (1H, c).

MS ($m+1$) = 792,01

Приклад 41: Синтез сполуки I-41



Стадія (1): Сполука X-1 + Сполука 41a → Сполука I-41

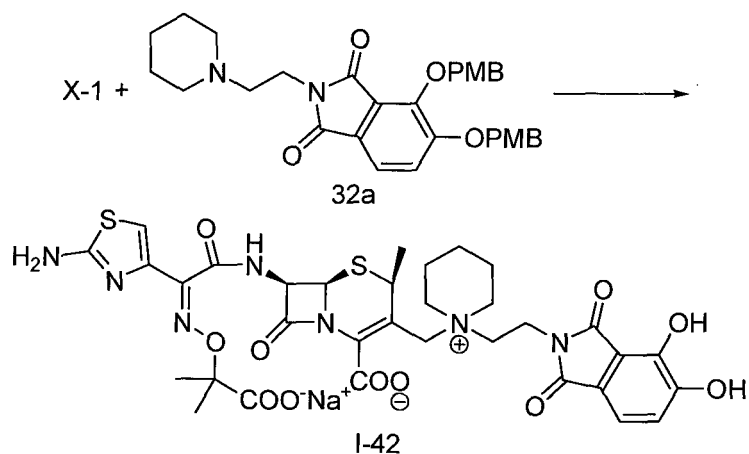
Із сполуки X-1 (932 мг, 1,0 ммоль) і сполуки 41a (537 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-41 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 443 мг (55 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,50 (3H, д, $J=1,63$ Гц), 1,52 (3H, д, $J=1,88$ Гц), 1,57 (3H, дд, $J=17,69, 6,90$ Гц), 2,02-2,46 (4H, м), 3,46-4,08 (9H, м), 4,25-4,53 (2H, м), 5,11 (1H, дд, $J=19,89, 15,00$ Гц), 5,45 (1H, д, $J=4,64$ Гц), 5,83 (1H, д, $J=4,64$ Гц), 6,83-6,88 (1H, м), 6,95-6,98 (1H, м), 7,01 (1H, c).

MS ($m+1$) = 778,04

Приклад 42: Синтез сполуки I-42



Стадія (1): Сполука X-1 + Сполука 32a → Сполука I-42

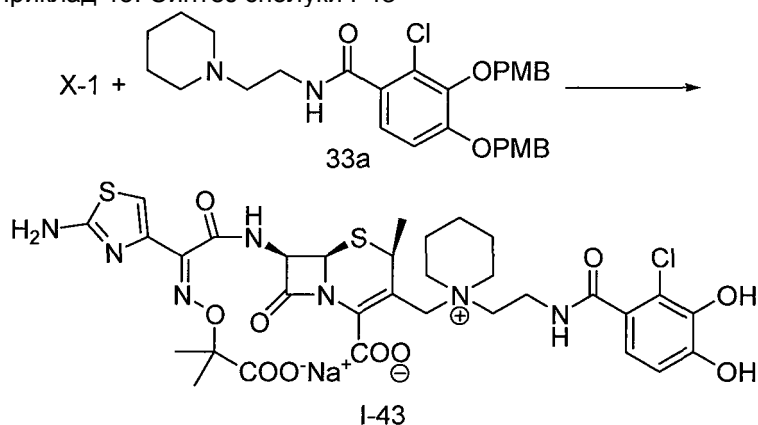
Із сполуки X-1 (932 мг, 1,0 ммоль) і сполуки 32a (624 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-42 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 192 мг (24 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,51 (3H, c), 1,53 (3H, c), 1,61 (3H, д, J=7,03 Гц), 1,81-2,00 (6H, м), 3,28-3,39 (3H, м), 3,59-3,80 (3H, м), 4,02-4,07 (2H, м), 4,16 (1H, кв., J=7,03 Гц), 4,29 (1H, д, J=14,05 Гц), 5,07 (1H, д, J=14,05 Гц), 5,50 (1H, д, J=4,77 Гц), 5,83 (1H, д, J=4,77 Гц), 7,02-7,04 (2H, м), 7,17 (1H, д, J=7,78 Гц).

MS (m+1) = 772,07

Приклад 43: Синтез сполуки I-43



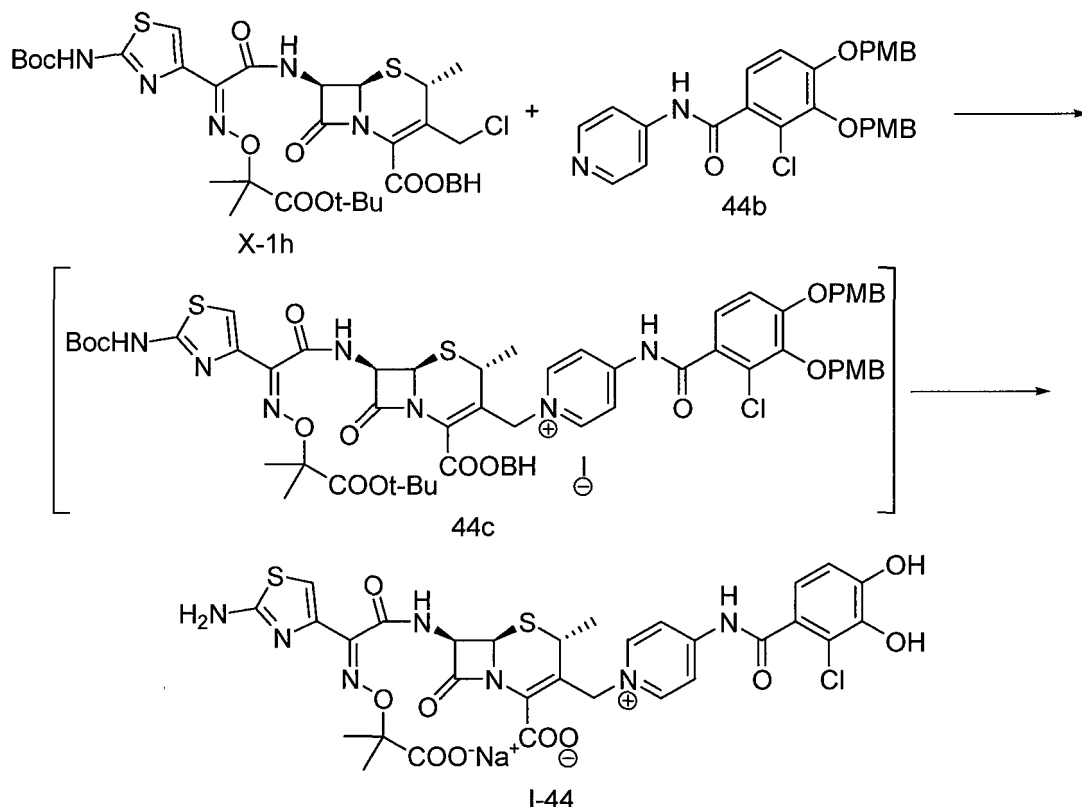
Стадія (1): Сполука X-1 + Сполука 33a → Сполука I-43

Із сполуки X-1 (932 мг, 1,0 ммоль) і сполуки 33a (539 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-43 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 272 мг (29 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,50 (3H, c), 1,52 (3H, c), 1,59 (3H, д, J=7,03 Гц), 1,82-2,01 (6H, м), 3,28-3,36 (3H, м), 3,62 (1H, д, J=11,92 Гц), 3,69-3,82 (3H, м), 3,89-3,96 (1H, м), 4,11 (1H, кв., J=7,03 Гц), 4,23 (1H, д, J=14,18 Гц), 5,00 (1H, д, J=14,18 Гц), 5,48 (1H, д, J=4,77 Гц), 5,83 (1H, д, J=4,77 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,28 Гц), 6,95 (1H, д, J=8,28 Гц), 7,02 (1H, c).

Приклад 44: Синтез сполуки I-44



Стадія (1): Сполука X-1h + Сполука 44b → Сполука 44c → Сполука I-44

Розчин сполуки 44b (404 мг, 0,80 ммоль) в диметилацетаміді (2,0 мл) охолоджували льодом і додавали до нього сполуку X-1h (672 мг, 0,80 ммоль). Потім реакційну посудину піддавали дегазації при зниженому тиску і додавали йодид натрію (240 мг, 1,6 ммоль). Після перемішування при 15°C впродовж 7 годин, реакційну суміш повільно додавали до 5 % водного розчину хлориду натрію і гідросульфїту натрію, охолоджених льодом. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали водою і суспендували у воді. Суспензію ліофілізували з отриманням сполуки 44c у вигляді коричневої твердої речовини. Отриману сполуку 44c використовували без очищення в наступній реакції.

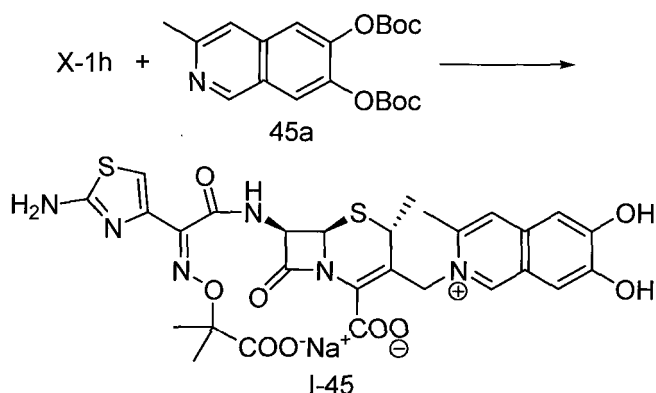
Із сполуки 44c отримували сполуку I-44 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 359 мг (58 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,44 (3H, c), 1,45 (3H, c), 1,61 (3H, д, J=6,78 Гц), 3,49 (1H, кв., J=6,78Гц), 5,12 (1H, д, J=14,68Гц), 5,43-5,46 (2H, м), 5,92 (1H, д, J=4,39 Гц), 6,87 (1H, д, J=8,41 Гц), 6,90 (1H, c), 7,12 (1H, д, J=8,41 Гц), 8,09 (2H, д, J=6,53 Гц), 8,76 (2H, д, J=6,53 Гц).

MS (m+1) = 745,97

Приклад 45: Синтез сполуки I-45



Стадія (1): Сполука X-1h + Сполука 45a → Сполука I-45

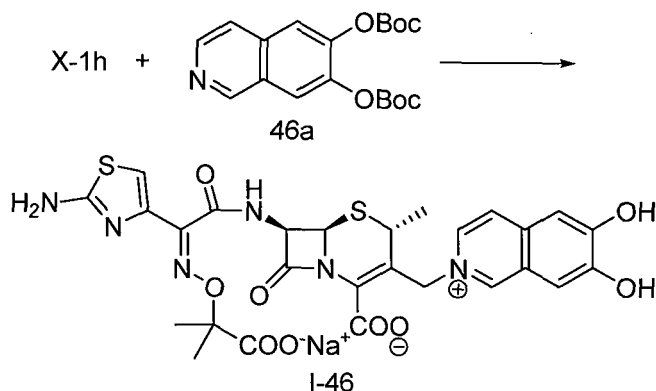
Із сполуки X-1h (672 мг, 0,80 ммоль) і сполуки 45a (300 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-45 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 44.

Вихід: 332 мг (61 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,39 (3H, д, $J=7,15$ Гц), 1,47 (6H, с), 2,69 (3H, с), 3,46 (1H, кв., $J=6,94$ Гц), 5,22 (1H, д, $J=15,31$ Гц), 5,33 (1H, д, $J=15,31$ Гц), 5,47 (1H, д, $J=4,89$ Гц), 5,91 (1H, д, $J=4,89$ Гц), 6,88 (1H, с), 6,90 (1H, с), 7,29 (1H, с), 7,54 (1H, с), 8,83 (1H, с).

MS ($m+1$) = 657,01

Приклад 46: Синтез сполуки I-46



Стадія (1): Сполука X-1h + Сполука 46a \rightarrow Сполука I-46

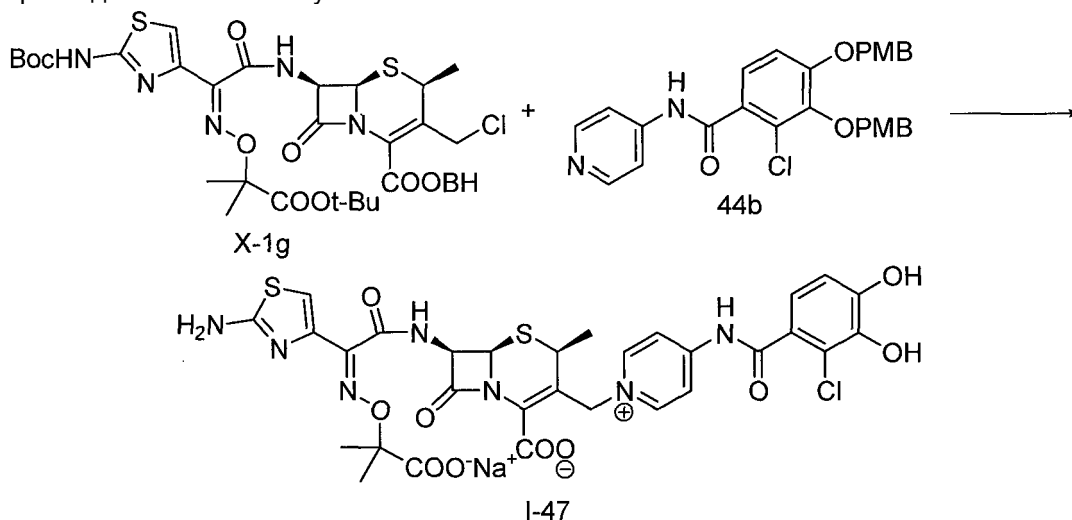
Із сполуки X-1h (672 мг, 0,80 ммоль) і сполуки 46a (289 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-46 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 44.

Вихід: 356 мг (67 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,43 (3H, с), 1,45 (3H, с), 1,57 (3H, д, $J=7,15$ Гц), 3,40 (1H, кв., $J=7,15$ Гц), 5,12 (1H, д, $J=14,68$ Гц), 5,43-5,47 (2H, м), 5,88 (1H, д, $J=4,77$ Гц), 6,79 (1H, с), 7,06 (1H, с), 7,36 (1H, с), 7,72 (1H, д, $J=6,90$ Гц), 8,11 (1H, д, $J=6,90$ Гц), 9,01 (1H, с).

MS ($m+1$) = 643,01

Приклад 47: Синтез сполуки I-47



Стадія (1): Сполука X-1g + Сполука 44b \rightarrow Сполука I-47

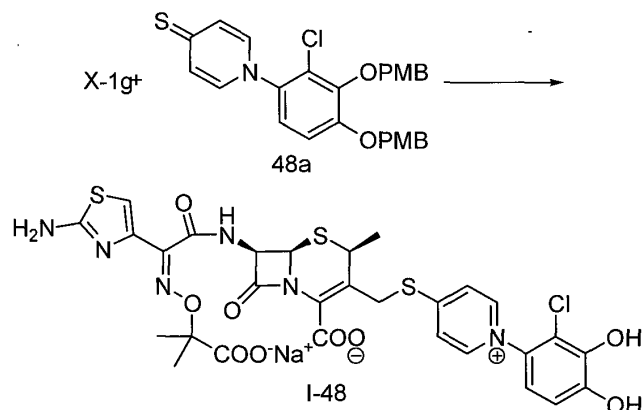
Із сполуки X-1g (672 мг, 0,80 ммоль) і сполуки 44b (404 мг, 0,80 ммоль) отримували сполуку I-47 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 44.

Вихід: 367 мг (60 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,27 (3H, д, $J=7,16$ Гц), 1,45 (3H, с), 1,48 (3H, с), 3,95 (1H, кв., $J=7,16$ Гц), 5,28 (1H, д, $J=15,16$ Гц), 5,35-5,39 (2H, м), 5,74 (1H, д, $J=4,80$ Гц), 6,88 (1H, с), 6,91 (1H, д, $J=8,34$ Гц), 7,15 (1H, д, $J=8,34$ Гц), 8,19 (2H, д, $J=7,33$ Гц), 8,76 (2H, д, $J=7,33$ Гц).

MS ($m+1$) = 745,93

Приклад 48: Синтез сполуки I-48



Стадія (1): Сполука X-1g + Сполука 48a → Сполука I-48

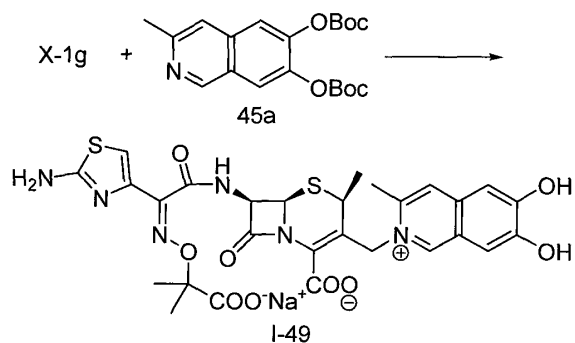
Із сполуки X-1g (672 мг, 0,80 ммоль) і сполуки 48a (395 мг, 0,80 ммоль) отримували сполуку I-48 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 44.

Вихід: 320 мг (53 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,50 (3H, с), 1,52 (3H, с), 1,56 (3H, д, J=7,15 Гц), 4,11 (1H, кв., J=7,15 Гц), 4,17 (1H, д, J=13,80 Гц), 4,75 (1H, д, J=13,80 Гц), 5,30 (1H, д, J=4,64 Гц), 5,73 (1H, д, J=4,64 Гц), 7,00-7,02 (2H, м), 7,08 (1H, д, J=8,78 Гц), 7,91 (2H, д, J=6,90 Гц), 8,52 (2H, д, J=6,90 Гц).

MS (m+1) = 734,92

Приклад 49: Синтез сполуки I-49



Стадія (1): Сполука X-1g + Сполука 45a → Сполука I-49

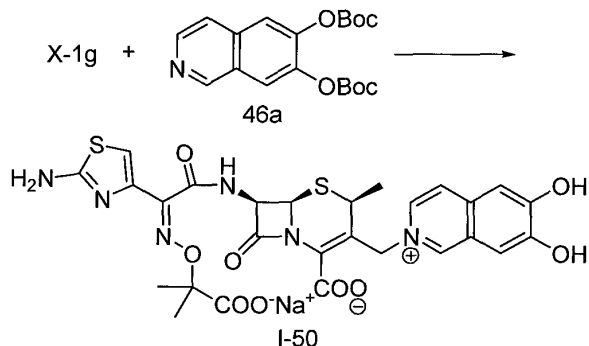
Із сполуки X-1g (672 мг, 0,80 ммоль) і сполуки 45a (300 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-49 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 44.

Вихід: 244 мг (45 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,25 (3H, д, J=7,15 Гц), 1,50 (3H, с), 1,51 (3H, с), 2,71 (3H, с), 3,95 (1H, кв., J=7,15 Гц), 5,22 (1H, д, J=15,69 Гц), 5,44 (1H, д, J=15,69 Гц), 5,51 (1H, д, J=4,77 Гц), 5,80 (1H, д, J=4,77 Гц), 6,97-6,98 (2H, м), 7,34 (1H, с), 7,58 (1H, с), 8,83 (1H, с).

MS (m+1) = 657,01

Приклад 50: Синтез сполуки I-50



Стадія (1): Сполука X-1g + Сполука 46a → Сполука I-50

Із сполуки X-1g (672 мг, 0,80 ммоль) і сполуки 46a (289 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-50 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 44.

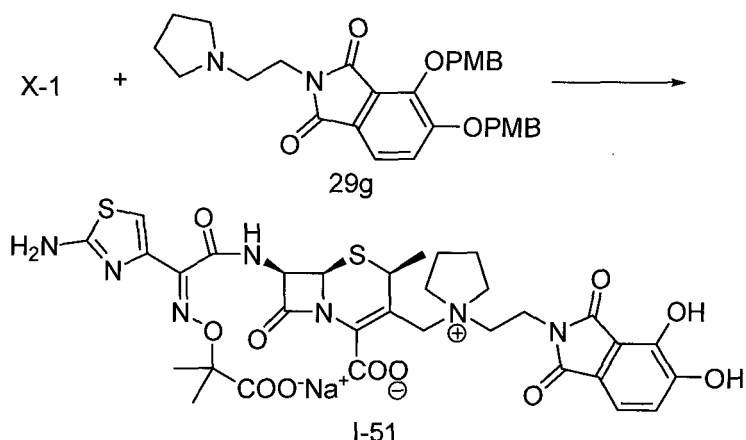
Вихід: 294 мг (55 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,35 (3H, д, J=7,33 Гц), 1,49 (3H, с), 1,51 (3H, с), 3,89 (1H, кв., J=7,33 Гц), 5,30 (1H,

д, J=14,91 Гц), 5,43 (1H, д, J=4,80 Гц), 5,46 (1H, д, J=14,91 Гц), 5,82 (1H, д, J=4,80 Гц), 6,98 (1H, с), 7,10 (1H, с), 7,41 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=6,82 Гц), 8,00 (1H, д, J=6,82 Гц), 8,91 (1H, с).

MS (m+1) = 643,01

Приклад 51: Синтез сполуки I-51



Стадія (1): Сполука X-1 + Сполука 29g → Сполука I-51

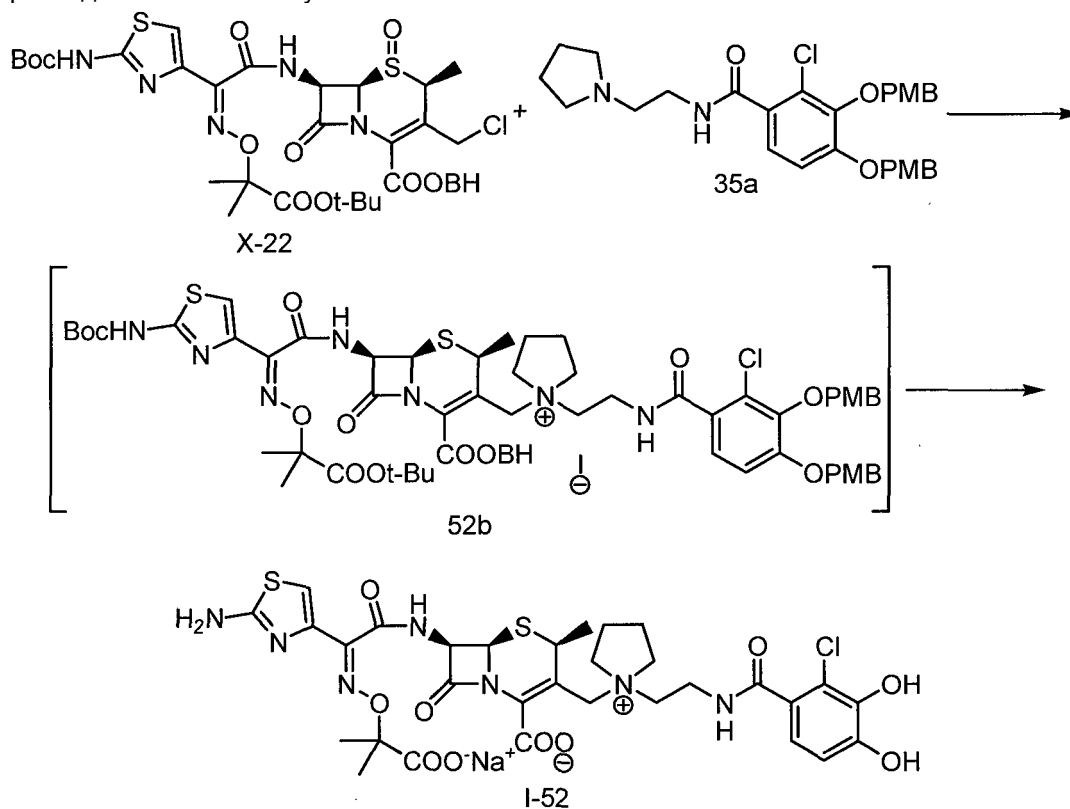
Із сполуки X-1 (932 мг, 1,0 ммоль) і сполуки 29g (517 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-51 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 222 мг (29 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,50 (3H, с), 1,53 (3H, с), 1,60 (3H, д, J=7,03 Гц), 2,23 (4H, с), 3,52-3,71 (6H, м), 3,99-4,16 (3H, м), 4,32 (1H, д, J=14,18 Гц), 5,07 (1H, д, J=14,18 Гц), 5,48 (1H, д, J=4,77 Гц), 5,81 (1H, д, J=4,77 Гц), 7,00-7,02 (2H, м), 7,15 (1H, д, J=1,78 Гц).

MS (m+1) = 758,25

Приклад 52: Синтез сполуки I-52



Стадія (1): Сполука X-22 + Сполука 35a → Сполука 52b → Сполука I-52

Розчин сполуки X-22 (420 мг, 0,80 ммоль) в диметилацетаміді (2,0 мл) охолоджували льодом і додавали до нього сполуку 35a (685 мг, 0,80 ммоль). Потім реакційну посудину піддавали дегазації при зниженому тиску. Додавали йодид натрію (240 мг, 1,6 ммоль), і розчин перемішували при 15°C впродовж 6 годин. Додавали диметилформамід (5,0 мл), і розчин охолоджували до -40°C. Додавали трибромід фосфору (151 мкл, 1,6 ммоль). Розчин перемішували при 0°C впродовж 30 хвилин.

Реакційну суміш повільно додавали до 5 % сольового розчину, охолодженого льодом. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали водою і суспендували у воді. Суспензію ліофілізували з отриманням сполуки 52b у вигляді коричневої твердої речовини. Отриману сполуку 52b використовували без очищення в наступній реакції.

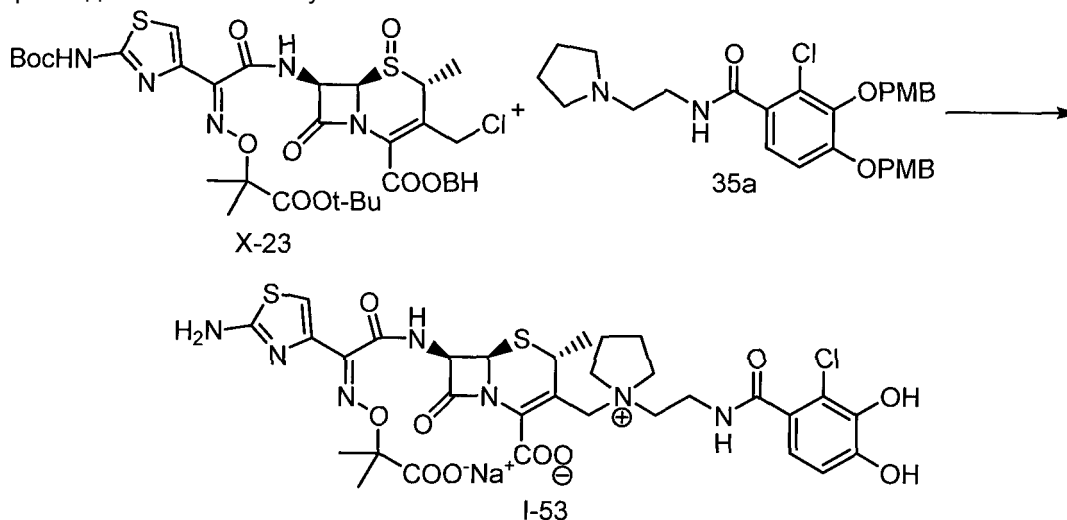
Із сполуки 52b отримували сполуку I-52 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 20.

Вихід: 269 мг (43 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,50 (3H, c), 1,52 (3H, c), 1,58 (3H, д, $J=7,02$ Гц), 2,23 (4H, c), 3,55-3,59 (2H, м), 3,73-3,88 (5H, м), 4,04-4,10 (1H, м), 4,22-4,29 (2H, м), 5,02 (1H, д, $J=13,88$ Гц), 5,45 (1H, д, $J=5,03$ Гц), 5,73 (1H, д, $J=5,03$ Гц), 6,88-6,90 (2H, м), 7,00 (1H, c).

MS ($m+1$) = 766,62

Приклад 53: Синтез сполуки I-53



Стадія (1): Сполука X-23 + Сполука 35a \rightarrow Сполука I-53

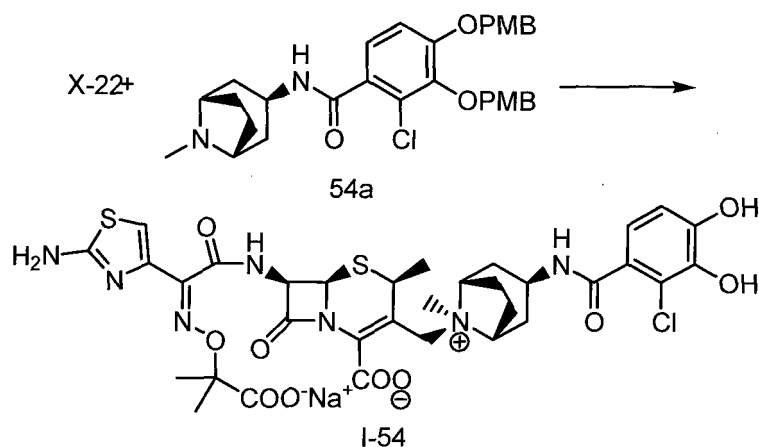
Із сполуки X-23 (514 мг, 0,60 ммоль) і сполуки 35a (315 мг, 0,60 ммоль) отримували сполуку I-53 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 52.

Вихід: 198 мг (42 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,48 (6H, c), 1,64 (3H, д, $J=6,86$ Гц), 2,23 (4H, c), 3,55-3,59 (2H, м), 3,73-3,88 (6H, м), 4,22-4,29 (2H, м), 4,50 (1H, д, $J=14,03$ Гц), 5,47 (1H, д, $J=5,03$ Гц), 5,79 (1H, д, $J=5,03$ Гц), 6,82 (1H, д, $J=8,39$ Гц), 6,89 (1H, c), 6,98 (1H, д, $J=8,39$ Гц).

MS ($m+1$) = 766,36 [0366]

Приклад 54: Синтез сполуки I-54



Стадія (1): Сполука X-22 + Сполука 54a \rightarrow Сполука I-54

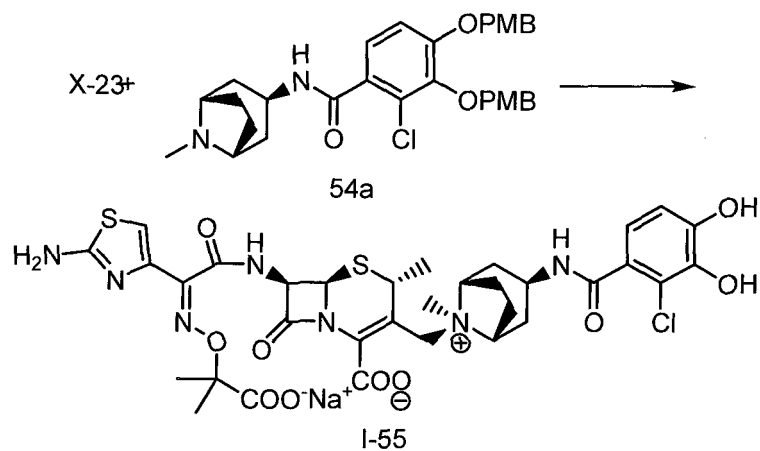
Із сполуки X-22 (685 мг, 0,80 ммоль) і сполуки 54a (441 мг, 0,80 ммоль) отримували сполуку I-54 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 51.

Вихід: 164 мг (25 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,50 (3H, c), 1,52 (3H, c), 1,62 (3H, д, $J=7,02$ Гц), 2,17 (2H, дд, $J=16,01$, 6,86 Гц), 2,36-2,79 (7H, м), 3,14 (3H, c), 3,80 (1H, кв., $J=6,66$ Гц), 4,01 (1H, c), 4,10-4,23 (3H, м), 5,43 (1H, д, $J=4,88$ Гц), 5,91 (1H, д, $J=4,88$ Гц), 6,89 (1H, д, $J=8,39$ Гц), 6,94 (1H, д, $J=8,39$ Гц), 6,98 (1H, c).

MS ($m+1$) = 792,62

Приклад 55: Синтез сполуки I-55



Стадія (1): Сполука X-23 + Сполука 54a → Сполука I-55

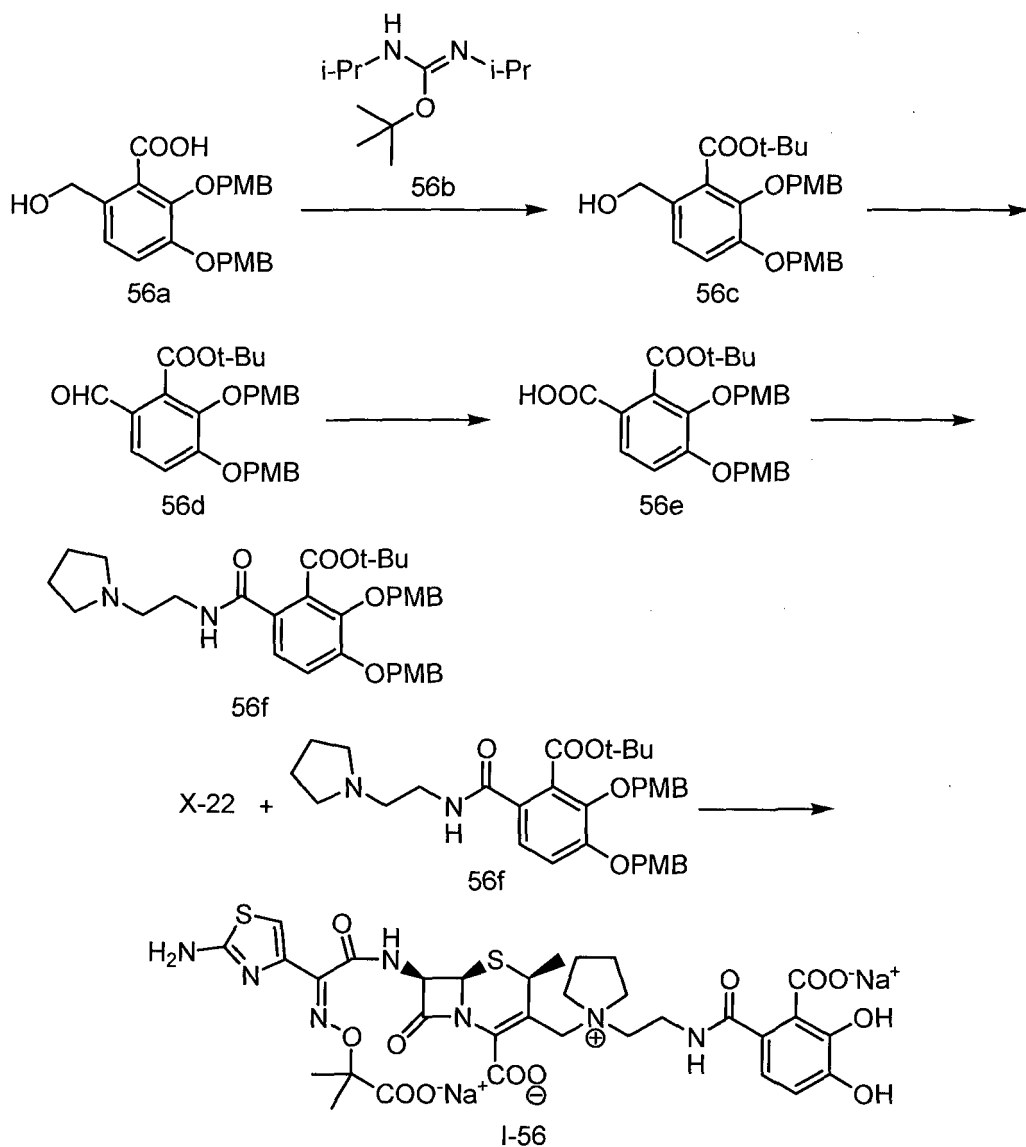
Із сполуки X-23 (514 мг, 0,60 ммоль) і сполуки 54a (331 мг, 0,60 ммоль) отримували сполуку I-55 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 51.

Вихід: 30 мг (6 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,50 (3H, c), 1,52 (3H, c), 1,62 (3H, д, J=7,02 Гц), 2,17 (2H, дд, J=16,01, 6,86 Гц), 2,36-2,79 (7H, м), 3,14 (3H, c), 3,80 (1H, кв., J=6,66 Гц), 4,01 (1H, c), 4,10-4,23 (3H, м), 5,43 (1H, д, J=4,88 Гц), 5,91 (1H, д, J=4,88 Гц), 6,89 (1H, д, J=8,39 Гц), 6,94 (1H, д, J=8,39 Гц), 6,98 (1H, c).

MS (m+1) = 792,44

Приклад 56: Синтез сполуки I-56



До розчину сполуки 56a (10,19 г, 24,0 ммоль) в дихлорметані (100 мл) додавали сполуку 56b (9,62 г, 48,0 ммоль), і потім суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видаляли випаровуванням, і до залишку додавали воду і етилацетат. Відокремлений органічний шар промивали водою і сольовим розчином і потім сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю н-гексан/етилацетат, з отриманням сполуки 56c (4,45 г, 39 %) у вигляді маслянистої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,55 (9H, c), 2,54 (1H, t, $J=6,65$ Гц), 3,80 (3H, c), 3,83 (3H, c), 4,52 (2H, d, $J=6,65$ Гц), 5,00 (2H, c), 5,05 (2H, c), 6,81 (2H, d, $J=8,66$ Гц), 6,90 (2H, d, $J=8,66$ Гц), 7,00 (1H, d, $J=8,28$ Гц), 7,08 (1H, d, $J=8,28$ Гц), 7,29 (2H, d, $J=8,53$ Гц), 7,35 (2H, d, $J=8,53$ Гц).

Стадія (2): Сполука 56c \rightarrow Сполука 56d

До розчину сполуки 56c (4,45 г, 9,26 ммоль) в дихлорметані (45 мл) додавали періодинан Десса-Мартіна (4,32 г, 10,19 ммоль) при 0°C , і потім суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. До отриманої суміші додавали воду. Органічний розчинник видаляли випаровуванням, і водний залишок екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю н-гексан/етилацетат, з отриманням сполуки 56d (2,91 г, 66 %) у вигляді безбарвної твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,56 (9H, c), 3,80 (3H, c), 3,84 (3H, c), 4,97 (2H, c), 5,14 (2H, c), 6,80 (2H, d, $J=8,08$ Гц), 6,93 (2H, d, $J=8,34$ Гц), 7,10 (1H, d, $J=8,34$ Гц), 7,26-7,28 (2H, m), 7,37 (2H, d, $J=8,34$ Гц), 7,60 (1H, d, $J=8,34$ Гц), 9,88 (1H, c).

Стадія (3): Сполука 56d \rightarrow Сполука 56e

До розчину сполуки 56d (2,91 г, 6,08 ммоль) в 1,4-діоксані (30 мл) і воді (10 мл) при перемішуванні на крижаній бані додавали амідосірчану кислоту (1,18 г, 12,16 ммоль) і хлорит натрію (1,38 г, 12,16 ммоль), і потім суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хвилин. До отриманої суміші додавали

бісульфат натрію (2,53 г, 24,32 ммоль). Суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували, і концентрували. Залишок розтирали з діізопропіловим ефіром, і тверду речовину збирали фільтрацією і сушили під високим вакуумом з отриманням сполуки 56e (2,79 г, 93 %) у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 1,45 (9H, с), 3,74 (3H, с), 3,78 (3H, с), 4,84 (2H, с), 5,19 (2H, с), 6,83 (2H, д, J=8,66 Гц), 6,98 (2H, д, J=8,78 Гц), 7,20 (2H, д, J=8,66 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,78 Гц), 7,46 (2H, д, J=8,66 Гц), 7,69 (1H, д, J=8,66 Гц).

Стадія (4): Сполука 56e → Сполука 56f

До розчину сполуки 56e (989 мг, 2,0 ммоль) в диметилформаміді (3 мл) додавали 1-гідроксибензотриазол (324 мг, 2,4 ммоль), 1-(2-аміноетил)піролідін (0,30 мл, 2,4 ммоль) і EDC гідрохлорид (460 мг, 2,4 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4,5 годин. До отриманої суміші додавали крижану воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали розчином 1 моль/л гідроксиду натрію, водою і сольовим розчином, і потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували, випаровували при 25°C. Залишок сушили під високим вакуумом з отриманням сполуки 56f (1,16 г, 98 %) у вигляді жовтуватої олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,53 (9H, с), 1,79 (4H, шир.с), 2,58 (4H, шир.с), 2,70 (2H, т, J=5,81 Гц), 3,52 (2H, кв., J=5,56 Гц), 3,79 (3H, с), 3,83 (3H, с), 4,97 (2H, с), 5,07 (2H, с), 6,80 (2H, д, J=8,34 Гц), 6,91 (2H, д, J=8,34 Гц), 6,96 (1H, д, J=8,59 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,34 Гц), 7,33-7,36 (3H, м).

Стадія (5): Сполука X-22 + Сполука 56f → Сполука I-56

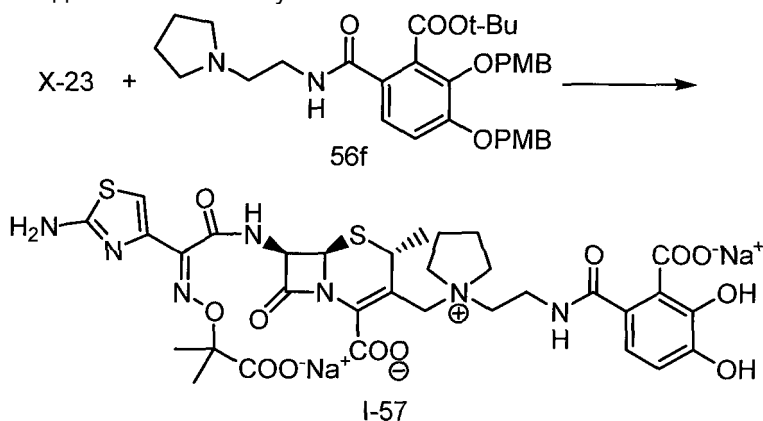
Із сполуки X-22 (475 мг, 0,59 ммоль) і сполуки 56f (346 мг, 0,59 ммоль) отримували сполуку I-56 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 52.

Вихід: 51 мг (11 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,50 (3H, с), 1,52 (3H, с), 1,59 (3H, д, J=7,03 Гц), 2,24 (4H, с), 3,35-3,87 (8H, м), 4,11 (1H, кв., J=7,03 Гц), 4,28 (1H, д, J=14,31 Гц), 5,00 (1H, д, J=14,31 Гц), 5,48 (1H, д, J=4,77 Гц), 5,82 (1H, д, J=4,77 Гц), 6,74 (1H, д, J=8,16 Гц), 6,96 (1H, д, J=8,16 Гц), 7,03 (1H, с).

MS (m+1) = 776,03

Приклад 57: Синтез сполуки I-57



Стадія (1): Сполука X-23 + Сполука 56f → Сполука I-57

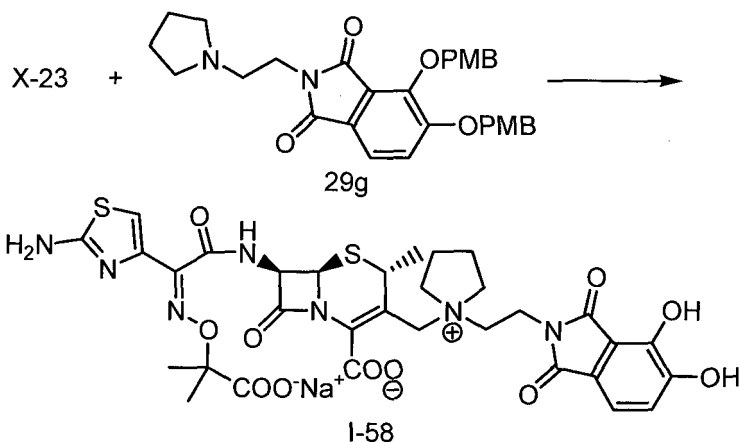
Із сполуки X-23 (685 мг, 0,80 ммоль) і сполуки 56f (473 мг, 0,80 ммоль) отримували сполуку I-57 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 52.

Вихід: 52 мг (8 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,50 (6H, с), 1,65 (3H, д, J=6,82 Гц), 2,22 (4H, с), 3,58-3,87 (9H, м), 4,31 (1H, д, J=14,40 Гц), 4,46 (1H, д, J=14,40 Гц), 5,48 (1H, д, J=4,80 Гц), 5,83 (1H, д, J=4,80 Гц), 6,68 (1H, д, J=8,08 Гц), 6,93 (1H, д, J=8,08 Гц), 6,96 (1H, с).

MS (m+1) = 776,06

Приклад 58: Синтез сполуки I-58



Стадія (1): Сполука X-23 + Сполука 29g → Сполука I-58

Із сполуки X-23 (685 мг, 0,80 ммоль) і сполуки 29g (413 мг, 0,80 ммоль) отримували сполуку I-58 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 52.

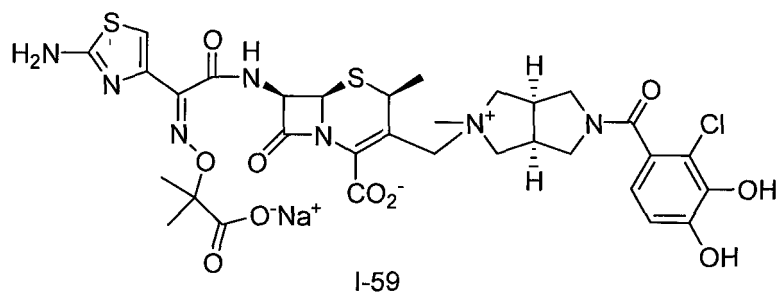
Вихід: 46 мг (7 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,46 (3H, c), 1,47 (3H, c), 1,68 (3H, д, $J=6,78$ Гц), 2,21 (4H, c), 3,49-3,55 (1H, м), 3,74-3,93 (6H, м), 4,02-4,05 (2H, м), 4,27 (1H, д, $J=14,43$ Гц), 4,55 (1H, д, $J=13,93$ Гц), 5,52 (1H, д, $J=4,77$ Гц), 5,87 (1H, д, $J=4,77$ Гц), 6,91 (1H, c), 6,96 (1H, c), 7,04 (1H, д, $J=7,53$ Гц).

MS ($m+1$) = 758,03

Сполуки, показані нижче, отримували із сполуки X-1g і кожного відповідного аміну таким самим способом, як в прикладі 39.

Приклад 59: Синтез сполуки I-59

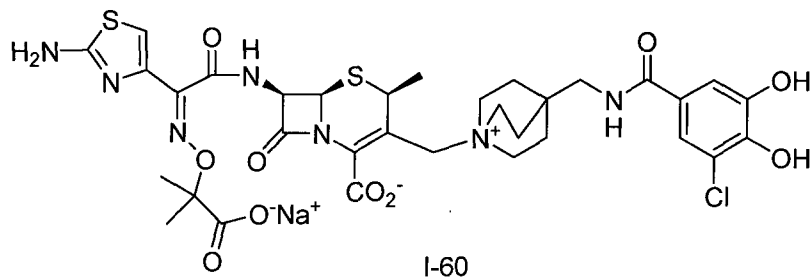


Отримана кількість: 423 г (52 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 6,93-6,91 (1H, м), 6,93-6,91 (1H, м), 6,81-6,77 (1H, м), 5,86-5,83 (1H, м), 5,47-5,44 (1H, м), 4,13-3,98 (4H, м), 3,69-3,63 (2H, м), 3,49-2,95 (7H, м), 1,59-1,56 (3H, м), 1,52 (3H, c), 1,50 (3H, c).

$[\text{M}+\text{H}] = 778,23$

Приклад 60: Синтез сполуки I-60

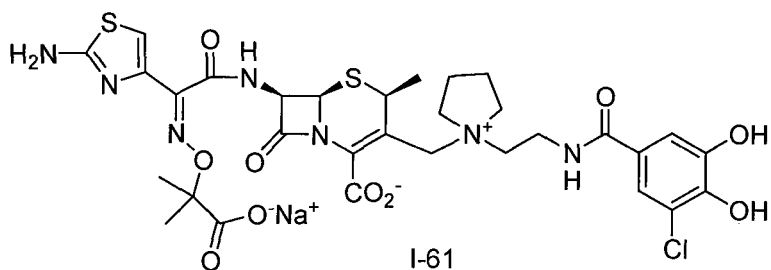


Отримана кількість: 516 г (62 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,39 (1H, c), 7,19 (1H, c), 7,01 (1H, c), 5,84 (1H, д, $J=5,0$ Гц), 5,45 (1H, д, $J=5,0$ Гц), 4,63 (1H, д, $J=14,9$ Гц), 4,09-4,04 (2H, м), 3,55-3,43 (6H, м), 3,35 (2H, шир.с), 1,93 (6H, т, $J=7,8$ Гц), 1,56 (3H, д, $J=7,3$ Гц), 1,52 (3H, c), 1,50 (3H, c).

$[\text{M}+\text{H}] = 792,27$

Приклад 61: Синтез сполуки I-61

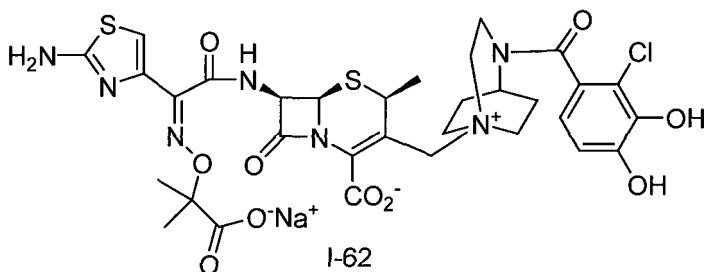


Отримана кількість: 346 мг (42 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,39 (1H, c), 7,23 (1H, c), 7,01 (1H, c), 5,80 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,45 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,03 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 4,25 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 4,09-4,04 (1H, м), 3,92-3,85 (1H, м), 3,79-3,70 (2H, м), 3,60-3,44 (5H, м), 2,29-2,15 (4H, м), 1,57 (3H, д, $J=7,0$ Гц), 1,52 (3H, c), 1,50 (3H, c).

$[\text{M}+\text{H}] = 766,24$

Приклад 62: Синтез сполуки I-62

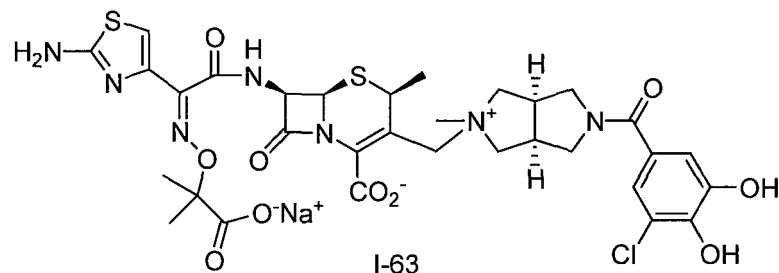


Отримана кількість: 396 мг (48 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,02-7,00 (1H, м), 6,92 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 6,81-6,77 (1H, м), 5,86-5,83 (1H, м), 5,47-5,44 (1H, м), 4,13-3,98 (5H, м), 3,69-2,95 (11H, м), 1,58 (3H, т, $J=6,6$ Гц), 1,52 (3H, c), 1,50 (3H, c).

$[\text{M}+\text{H}] = 778,20$

Приклад 63: Синтез сполуки I-63

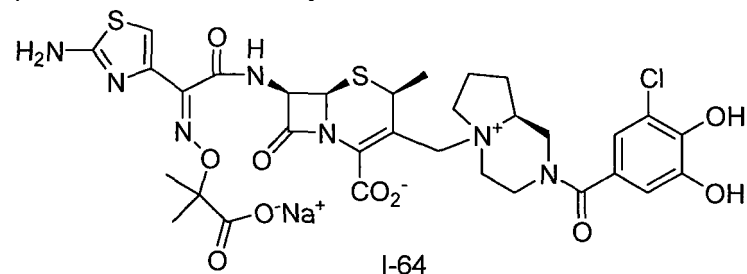


Отримана кількість: 405 мг (50 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,14 (1H, шир.с), 7,02-6,98 (2H, шир.м), 5,85-5,81 (1H, м), 5,45 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 4,14-3,67 (8H, м), 3,42-2,95 (8H, м), 1,58-1,55 (3H, м), 1,52 (3H, шир.с), 1,50 (3H, шир.с).

$[\text{M}+\text{H}] = 778,20$

Приклад 64: Синтез сполуки I-64

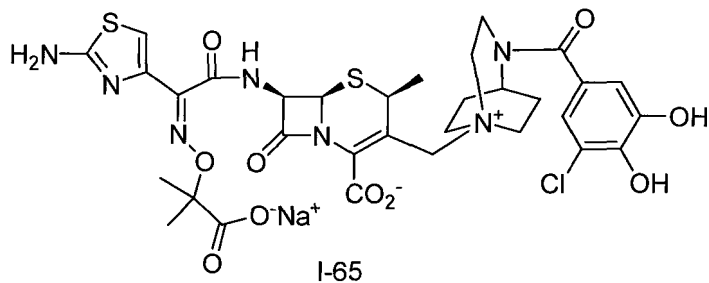


Отримана кількість: 279 мг (35 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,11 (1H, c), 7,02 (1H, c), 6,94 (1H, c), 5,83 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,46 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,12 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 4,28 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 4,07-3,55 (8H, м), 2,21-2,00 (4H, шир.м), 1,58 (3H, д, $J=6,8$ Гц), 1,3 (3H, c), 1,51 (3H, c).

$[\text{M}+\text{H}] = 778,20$

Приклад 65: Синтез сполуки I-65

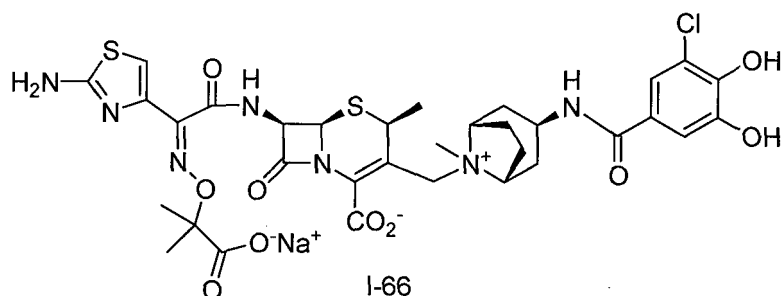


Отримана кількість: 406 мг (50 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,08-7,04 (1H, м), 6,99 (1H, шир.с), 6,93 (1H, шир.с), 5,89-5,84 (1H, шир.м), 5,47-5,44 (1H, шир.м), 4,31-3,47 (11H, м), 2,37-2,23 (4H, br 1), 1,57 (3H, д, $J=6,5$ Гц), 1,52 (3H, шир.с), 1,50 (3H, шир.с).

$[\text{M}+\text{H}] = 778,23$

Приклад 66: Синтез сполуки I-66

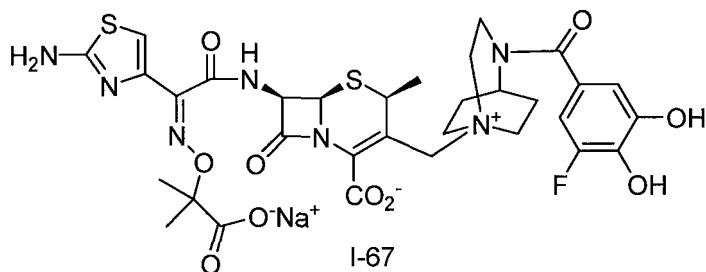


Отримана кількість: 272 мг (33 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,32 (1H, д, $J=2,0$ Гц), 7,17 (1H, с), 7,02 (1H, с), 5,82 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,46 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 4,21-3,94 (5H, м), 3,11 (3H, шир.с), 2,81-2,32 (7H, м), 2,19 (2H, д, $J=17,2$ Гц), 1,58 (3H, д, $J=7,0$ Гц), 1,53 (3H, с), 1,51 (3H, с).

$[\text{M}+\text{H}] = 792,24$ [0383]

Приклад 67: Синтез сполуки I-67

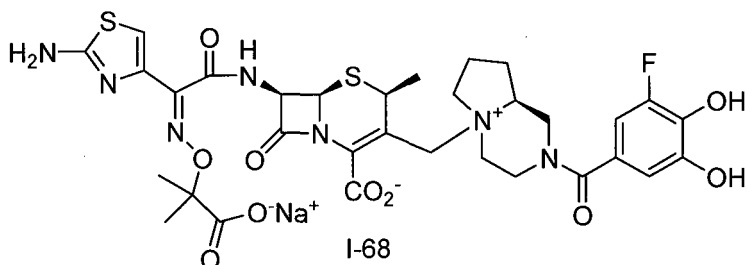


Отримана кількість: 321 мг (40 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,00 (1H, с), 6,89-6,81 (2H, м), 5,85 (1H, д, $J=4,6$ Гц), 5,45 (1H, д, $J=4,6$ Гц), 4,37-4,27 (1H, м), 4,11-4,03 (3H, м), 3,85-3,62 (7H, м), 2,35 (4H, шир.с), 1,58 (3H, д, $J=6,0$ Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

$[\text{M}+\text{H}] = 762,32$

Приклад 68: Синтез сполуки I-68



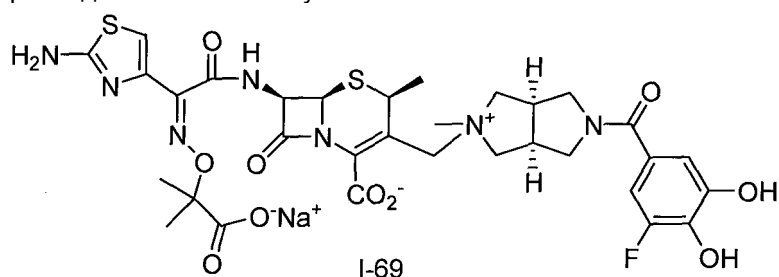
Отримана кількість: 319 мг (40 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,01 (1H, с), 6,92-6,89 (1H, шир.м), 6,84 (1H, с), 5,83 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 5,46 (1H, д,

J=4,9 Гц), 5,12 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,30-3,52 (10H, м), 2,21-2,02 (4H, шир.м), 1,58 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,53 (3H, с), 1,50 (3H, с).

[M+H] = 762,32

Приклад 69: Синтез сполуки I-69

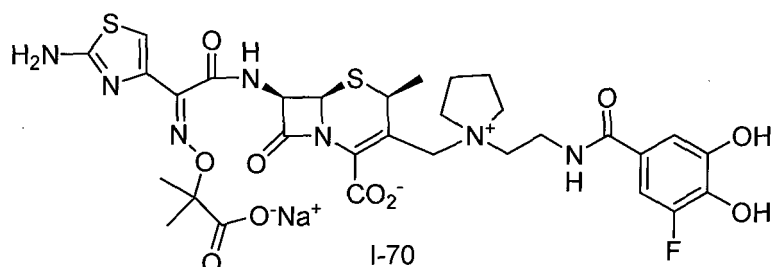


Отримана кількість: 369 мг (47 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,01 (1H, д, J=6,1 Гц), 6,95-6,92 (1H, м), 6,88 (1H, шир.с), 5,85-5,81 (1H, м), 5,45 (1H, д, J=4,9 Гц), 4,14-2,94 (16H, м), 1,57 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

[M+H] = 762,50

Приклад 70: Синтез сполуки I-70

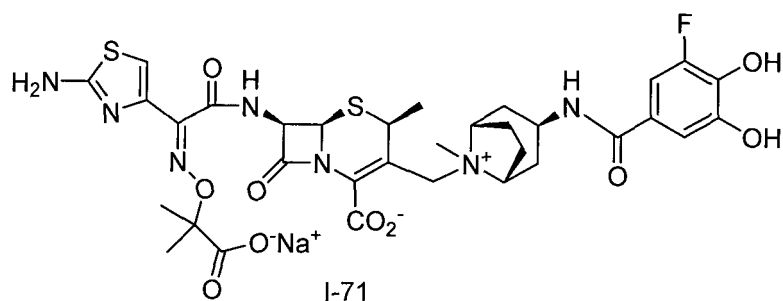


Отримана кількість: 300 мг (37 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,19-7,15 (2H, м), 7,01 (1H, с), 5,81 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,46 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,03 (1H, д, J=14,3 Гц), 4,25 (1H, д, J=14,3 Гц), 4,07 (1H, кв., J=7,1 Гц), 3,92-3,86 (1H, м), 3,81-3,71 (2H, м), 3,62-3,44 (5H, м), 2,27-2,17 (4H, м), 1,57 (3H, д, J=7,2 Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

[M+H] = 750,47

Приклад 71: Синтез сполуки I-71

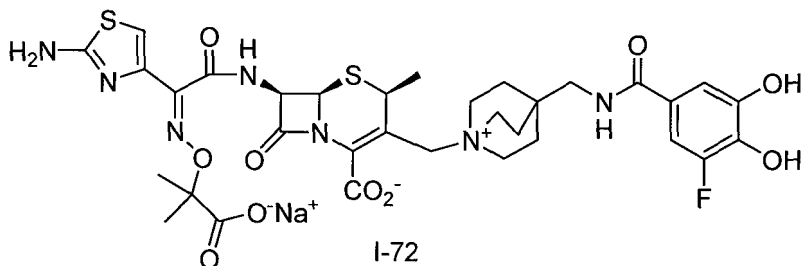


Отримана кількість: 143 мг (17 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,14-7,09 (2H, м), 7,02 (1H, с), 5,83 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,47 (1H, д, J=4,8 Гц), 4,20 (1H, т, J=7,2 Гц), 4,13-4,05 (3H, м), 3,95 (1H, шир.с), 3,11 (3H, с), 2,81-2,41 (7H, м), 2,19 (2H, д, J=16,9 Гц), 1,58 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,53 (3H, с), 1,51 (3H, с).

[M+H] = 776,25

Приклад 72: Синтез сполуки I-72

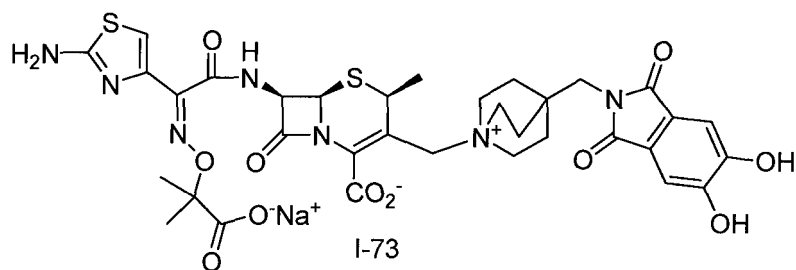


Отримана кількість: 486 мг (60 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,18-7,13 (2H, м), 7,00 (1H, с), 5,84 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,44 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 4,64 (1H, д, $J=14,6$ Гц), 4,07 (2H, дд, $J=14,6$, 8,2 Гц), 3,57-3,40 (6H, м), 3,35 (2H, с), 1,93 (6H, т, $J=7,7$ Гц), 1,56 (3H, д, $J=7,2$ Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

$[\text{M}+\text{H}] = 776,22$

Приклад 73: Синтез сполуки I-73

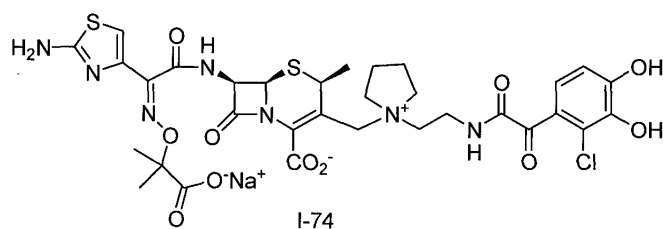


Отримана кількість: 379 мг (45 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,16 (2H, шир.с), 6,99 (1H, с), 5,83 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,42 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 4,62 (1H, д, $J=14,4$ Гц), 4,08-4,02 (2H, м), 3,52-3,40 (8H, м), 1,92 (6H, т, $J=7,7$ Гц), 1,54 (3H, д, $J=7,2$ Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

$[\text{M}+\text{H}] = 784,32$

Приклад 74: Синтез сполуки I-74

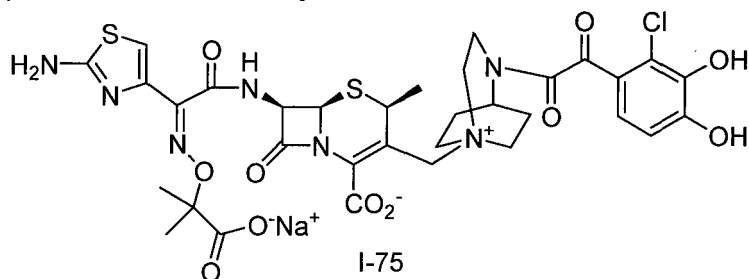


Отримана кількість: 203 мг (23 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,33 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,02 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 6,89 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 5,80 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,47 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,03 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 4,26 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 4,07 (1H, кв., $J=7,1$ Гц), 3,97-3,90 (1H, м), 3,84-3,77 (1H, м), 3,70-3,48 (6H, м), 2,27-2,18 (4H, шир.м), 1,57 (3H, д, $J=7,0$ Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

$[\text{M}+\text{H}] = 794,36$

Приклад 75: Синтез сполуки I-75

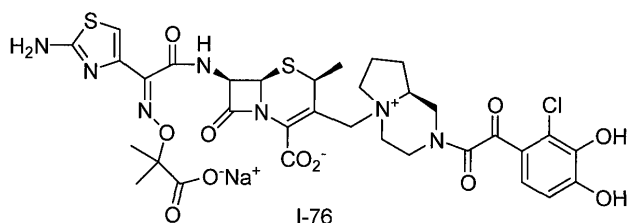


Отримана кількість: 410 мг (45 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,47 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,00 (1H, шир.с), 6,81 (1H, шир.с), 5,86-5,83 (1H, шир.м), 5,46 (1H, шир.с), 4,86-4,83 (1H, шир.м), 4,38-4,31 (1H, м), 4,24 (1H, шир.с), 4,10-3,52 (8H, м), 2,41-2,27 (4H, шир.м), 1,60-1,56 (3H, м), 1,52 (3H, шир.с), 1,45 (3H, шир.с).

$[\text{M}+\text{H}] = 806,35$

Приклад 76: Синтез сполуки I-76



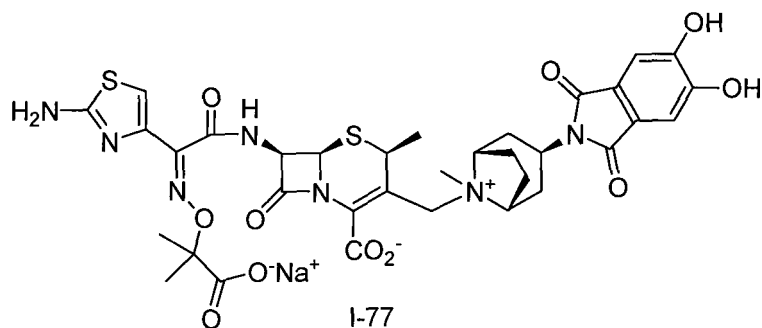
Отримана кількість: 424 мг (48 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,47 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,02 (1H, с), 6,84 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 5,82-5,81 (1H, шир.м),

5,46-5,45 (1H, шир.м), 5,17-5,08 (1H, м), 4,33-4,23 (2H, м), 4,07-3,56 (9H, м), 2,48-2,06 (4H, м), 1,60-1,55 (3H, м), 1,53 (3H, с), 1,51 (3H, с).

[M+H] = 806,35

Приклад 77: Синтез сполуки I-77

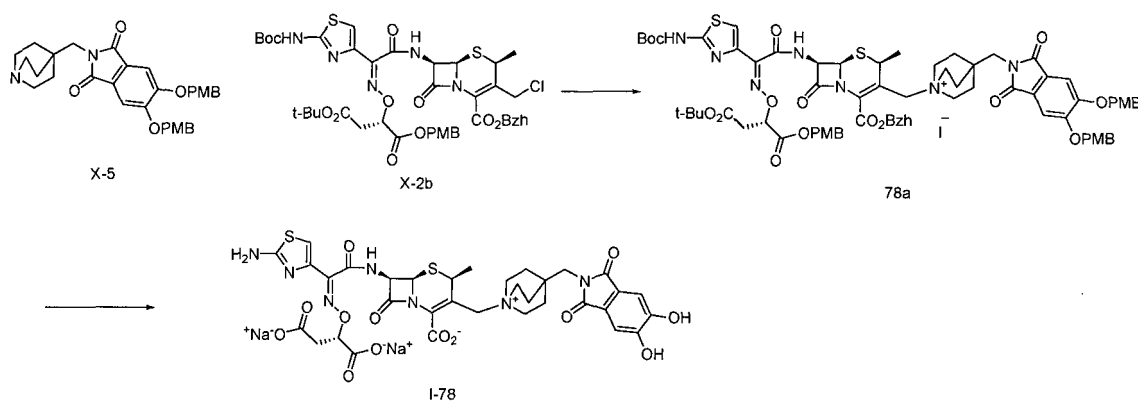


Отримана кількість: 102 мг (12 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,19 (2H, с), 7,02 (1H, с), 5,83 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,47 (1H, д, J=4,8 Гц), 4,14-4,06 (3H, м), 3,99 (1H, шир.с), 3,12 (3H, с), 2,98-2,14 (10H, м), 1,59 (3H, д, J=7,2 Гц), 1,53 (3H, с), 1,51 (3H, с).

[M+H] = 784,39

Приклад 78: Синтез сполуки I-78



Сполуку X-5 (543 мг, 1,0 ммоль) і сполуку X-2b (1,3 г, 1,0 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки I-78 таким самим методом, як в прикладі 39.

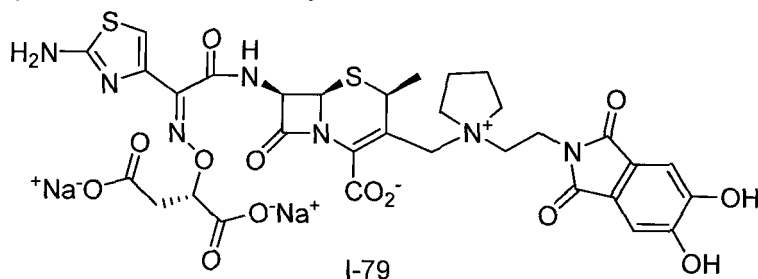
Отримана кількість: 231 мг (25 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,22 (2H, с), 7,03 (1H, с), 5,78 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,41 (1H, д, J=4,8 Гц), 4,96 (1H, дд, J=9,1, 4,2 Гц), 4,67 (1H, т, J=12,9 Гц), 4,06-3,98 (2H, м), 3,54-3,33 (8H, м), 2,72-2,69 (2H, м), 1,93 (6H, т, J=7,7 Гц), 1,54 (3H, д, J=7,2 Гц).

[M+H] = 814,27

Сполуки, показані нижче, отримували із сполуки X-2b і кожного відповідного аміну таким самим методом, як в прикладі 78.

Приклад 79: Синтез сполуки I-79

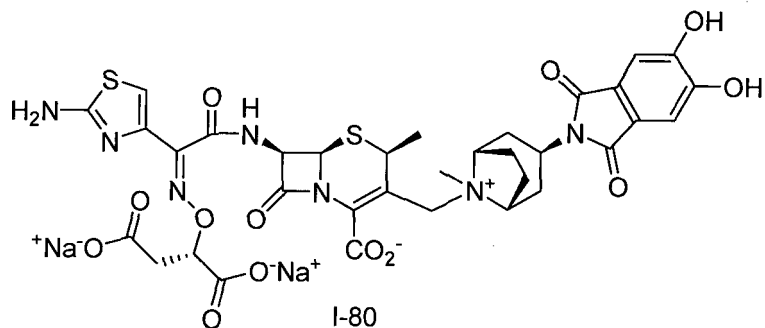


Отримана кількість: 75 мг (8 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,27 (2H, с), 7,08 (1H, с), 5,75 (1H, д, J=4,6 Гц), 5,46 (1H, д, J=4,6 Гц), 5,12 (1H, д, J=14,2 Гц), 4,96 (1H, дд, J=9,6, 3,8 Гц), 4,31 (1H, д, J=14,2 Гц), 4,13-4,02 (3H, м), 3,69-3,51 (6H, м), 2,77-2,65 (2H, м), 2,22-2,07 (4H, м), 1,58 (3H, д, J=7,0 Гц).

[M+H] = 788,24

Приклад 80: Синтез сполуки I-80

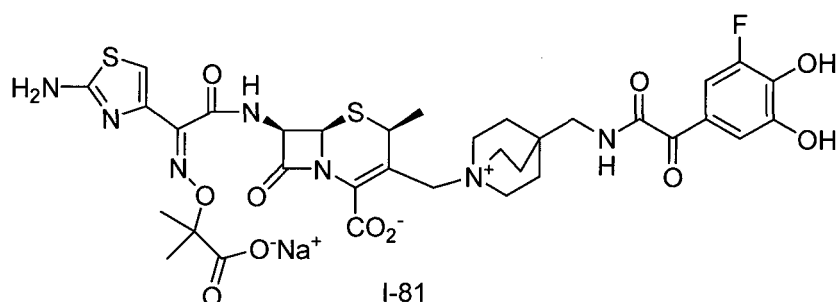


Отримана кількість: 59 мг (5 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,24 (2H, c), 7,07 (1H, c), 5,77 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,45 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 4,97 (2H, дд, $J=9,2, 3,9$ Гц), 4,10-3,99 (4H, м), 3,13 (3H, c), 3,03-2,46 (9H, м), 2,28-2,12 (2H, м), 1,58 (3H, д, $J=7,2$ Гц).

$[\text{M}+\text{H}] = 814,20$

Приклад 81: Синтез сполуки I-81

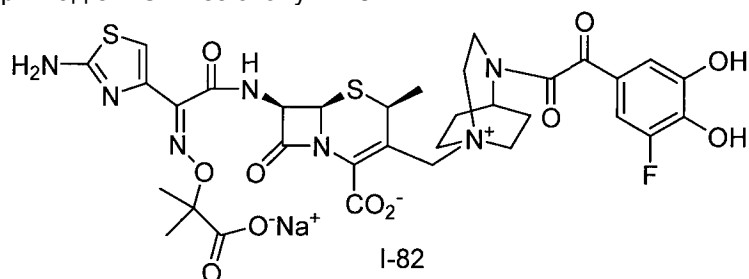


Отримана кількість: 427 мг (49 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,44-7,41 (1H, м), 7,33 (1H, c), 7,01 (1H, c), 5,84 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,45 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 4,65 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 4,07 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,59-3,42 (6H, м), 3,37 (2H, c), 1,95 (6H, т, $J=7,6$ Гц), 1,56 (3H, д, $J=7,0$ Гц), 1,52 (3H, c), 1,51 (3H, c).

$[\text{M}+\text{H}] = 804,3$

Приклад 82: Синтез сполуки I-82

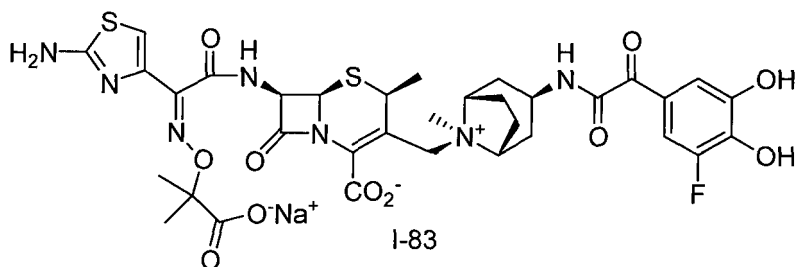


Отримана кількість: 325 мг (51 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,33-7,29 (1H, м), 7,22 (1H, шир.с), 7,00 (1H, шир.с), 5,85 (1H, т, $J=5,5$ Гц), 5,45 (1H, т, $J=4,6$ Гц), 4,38-4,27 (1H, м), 4,19-4,07 (2H, м), 3,88-3,49 (7H, м), 2,43-2,27 (4H, м), 1,61-1,56 (3H, м), 1,52 (3H, д, $J=2,5$ Гц), 1,50 (3H, д, $J=1,9$ Гц).

$[\text{M}+\text{H}] = 790,26$

Приклад 83: Синтез сполуки I-83



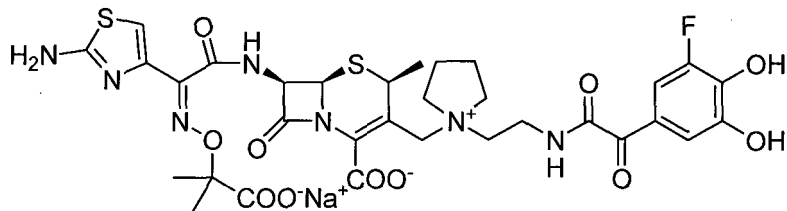
Отримана кількість: 333 мг (40 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,44-7,41 (1H, м), 7,34 (1H, c), 7,02 (1H, c), 5,82 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 5,46 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 4,29 (1H, т, $J=7,4$ Гц), 4,12-4,04 (3H, м), 3,95 (1H, шир.с), 3,11 (3H, c), 2,87-2,72 (2H, м), 2,55-2,32

(4H, м), 2,17 (2H, д, J=16,8 Гц), 1,58 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,53 (3H, с), 1,51 (3H, с).

[M+H] = 804,3

Приклад 84: Синтез сполуки I-84



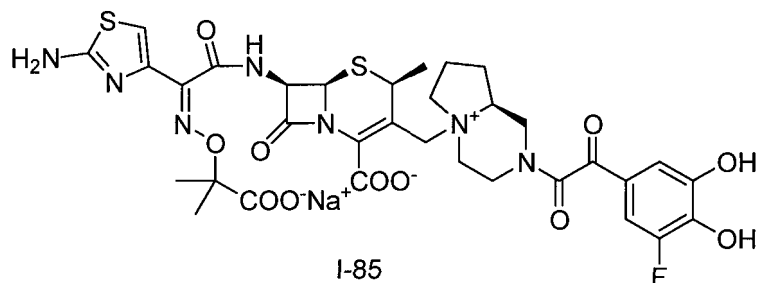
I-84

Отримана кількість: 307 мг (38 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,51-7,48 (1H, м), 7,40 (1H, с), 7,02 (1H, с), 5,80 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,47 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,04 (1H, д, J=14,3 Гц), 4,27 (1H, д, J=14,3 Гц), 4,09 (1H, дд, J=13,9, 6,8 Гц), 3,97-3,38 (8H, м), 2,23 (4H, дд, J=12,4, 7,5 Гц), 1,58 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

[M+H] = 778,27

Приклад 85: Синтез сполуки I-85



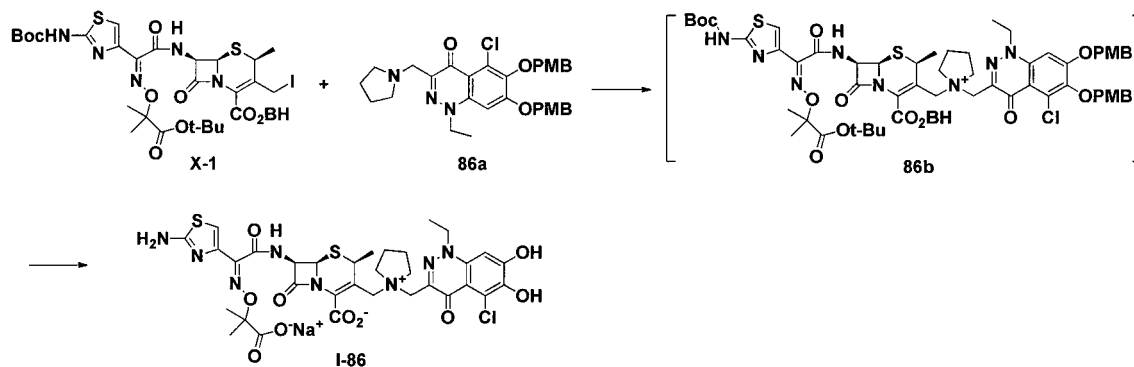
I-85

Отримана кількість: 395 мг (49 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,37-7,33 (1H, м), 7,25 (1H, с), 7,02-7,00 (1H, шир.м), 5,83-5,81 (1H, шир.м), 5,45 (1H, д, J=4,9 Гц), 5,13 (1H, дд, J=22,5, 14,3 Гц), 4,39-4,26 (2H, м), 4,09-3,52 (9H, м), 2,26-2,04 (4H, м), 1,60-1,54 (3H, шир.м), 1,52-1,52 (3H, шир.м), 1,50 (3H, шир.с).

[M+H] = 790,26

Приклад 86: Синтез сполуки I-86



Стадія (1): Сполука X-1 + Сполука 86a → Сполука I-86

Сполуку X-1 (932 мг, 1,0 ммоль) додавали до розчину сполуки 86a (564 мг, 1,00 ммоль) в диметилформаміді (2 мл) при 0°C, і отриманий розчин перемішували при 0°C впродовж 5 годин. Реакційну суміш повільно додавали до 5 % сольового розчину (30 мл) (що містить 1,5 г бісульфіту натрію) при 0°C. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали водою і потім суспендували у воді. Суспензію ліофілізували з отриманням сполуки 86b у вигляді помаранчевої твердої речовини. Отриману сполуку 86b використовували без очищення в наступній реакції. Всю отриману кількість сполуки 86b розчиняли в дихлорметані (10 мл), і розчин охолоджували до -40°C. Потім послідовно додавали анізол (1,1 мл, 10 ммоль) і розчин 2 моль/л хлориду алюмінію (5,00 мл, 10 ммоль) в нітродметані. Отриману суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш розчиняли у воді, водному розчині 2 моль/л хлористоводневої кислоти і ацетонітрилі. Отриманий розчин потім промивали діізопропіловим ефіром. У водну фазу додавали смола HP20-SS, і потім ацетонітрил відганяли при зниженому тиску. Отриману рідку суміш очищали колонковою хроматографією на октадецилсиліл-зв'язаному силікагелі. До розчину отриманої цільової сполуки

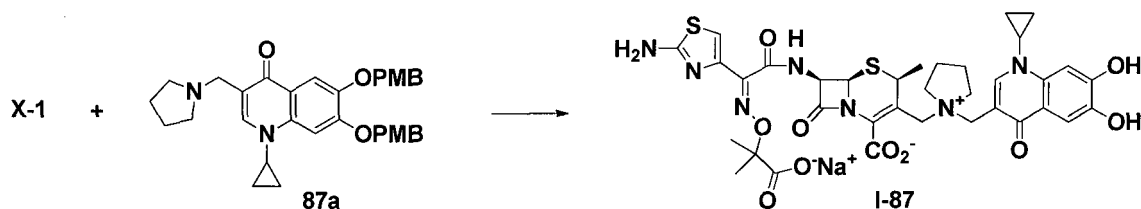
додавали смолу HP20-SS, і потім ацетонітрил відганяли при зниженому тиску. Отриману рідку суміш очищали колонковою хроматографією на смолі HP20-SS. До розчину отриманої цільової сполуки додавали 0,2н водний розчин гідроксиду натрію до тих пір, поки значення рН не досягало 6,0. Потім додавали шматочок сухого льоду. Отриманий розчин концентрували при зниженому тиску і потім ліофілізували з отриманням сполуки I-86 у вигляді жовтого порошку.

Отримана кількість: 472 мг (53 %).

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,00 (1H, c), 6,80 (1H, c), 5,82 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,49 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 4,99 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 4,56 (2H, шир.с), 4,41-4,39 (3H, шир.м), 4,14 (1H, шир.с), 3,73 (1H, шир.с), 3,52-3,50 (3H, шир.м), 2,24 (4H, шир.с), 1,55-1,44 (12H, м).

$[\text{M}+\text{H}] = 805,4$

Приклад 87: Синтез сполуки I-87



Стадія (1): Сполука X-1 + Сполука 87a \rightarrow Сполука I-87

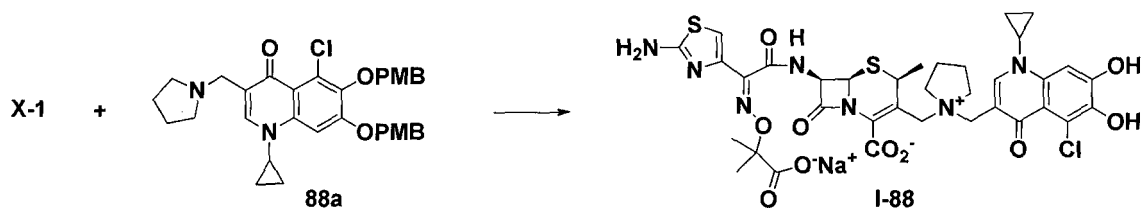
Сполуку X-1 (932 мг, 1,0 ммоль) і сполуку 87a (541 мг, 1,0 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 298 мг (35 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 8,24 (1H, c), 7,48 (2H, д, $J=7,3$ Гц), 5,82 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 5,48 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 4,46-4,38 (2H, шир.м), 4,23 (1H, д, $J=4,16-4,10$ Гц), 3,59 (2H, шир.с), 3,36 (3H, шир.с), 1,55-1,47 (9H, м), 1,44 (1H, д, $J=1,33-1,32$ Гц), 1,11 (2H, шир.с).

$[\text{M}+\text{H}] = 782,42$

Приклад 88: Синтез сполуки I-88



Стадія (1): Сполука X-1 + Сполука 88a \rightarrow Сполука I-88

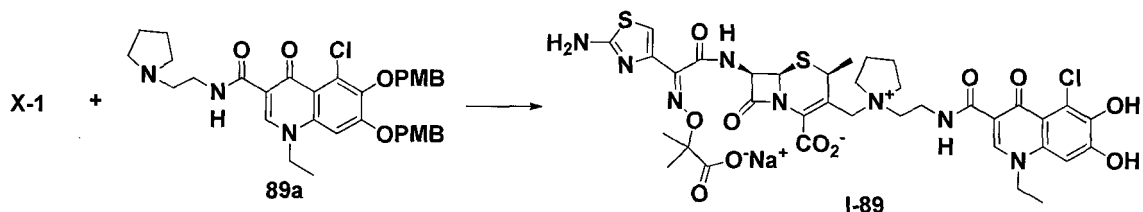
Сполуку X-1 (533 мг, 0,57 ммоль) і сполуку 88a (329 мг, 0,57 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 136 мг (27 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 8,19 (1H, c), 7,41 (1H, c), 7,00 (1H, c), 5,83 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 5,49 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 4,89 (1H, д, $J=14,2$ Гц), 4,39 (2H, c), 4,22 (1H, д, $J=14,2$ Гц), 4,13 (1H, д, $J=7,0$ Гц), 3,56 (2H, c), 3,36 (3H, c), 2,21 (4H, c), 1,55-1,51 (9H, м), 1,32 (2H, c), 1,07 (2H, c).

$[\text{M}+\text{H}] = 816,21$

Приклад 89: Синтез сполуки I-89



Стадія (1): Сполука X-1 + Сполука 89a \rightarrow Сполука I-89

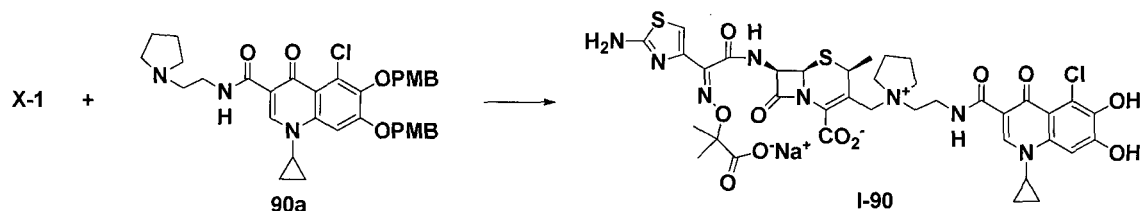
Сполуку X-1 (932 мг, 1 ммоль) і сполуку 89a (620 мг, 1 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 135 мг (14 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 8,45 (1H, c), 7,00 (1H, c), 6,79 (1H, c), 5,82 (1H, д, $J=4,6$ Гц), 5,48 (1H, д, $J=4,6$ Гц), 5,03 (1H, д, $J=14,4$ Гц), 4,33-4,21 (3H, м), 4,07-3,91 (2H, м), 3,73-3,48 (6H, м), 2,24 (4H, шир.с), 1,57 (3H, д, $J=7,0$ Гц), 1,51-1,49 (9H, м), 1,42 (3H, т, $J=6,4$ Гц).

$[\text{M}+\text{H}] = 782,42$

Приклад 90: Синтез сполуки I-90



Стадія (1): Сполука X-1 + Сполука 90a → Сполука I-90

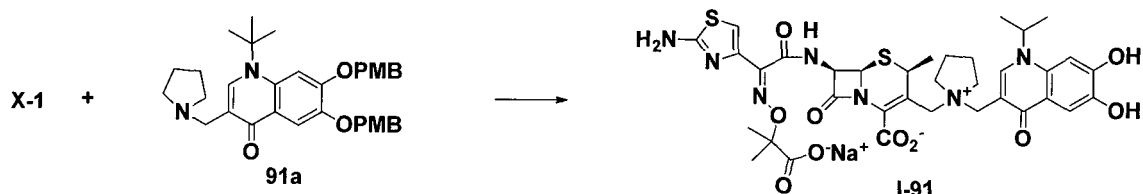
Сполуку X-1 (932 мг, 1 ммоль) і сполуку 90a (632 мг, 1 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 234 мг (25 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 8,36 (1H, c), 7,23 (1H, c), 6,99, (1H, c), 5,83 (1H, д, J=4,6 Гц), 5,48 (1H, д, J=4,6 Гц), 5,03 (1H, д, J=14,2 Гц), 4,30 (1H, д, J=14,2 Гц), 4,06 (1H, шир.с), 3,90-3,36 (10H, м), 2,24 (4H, шир.с), 1,58 (3H, д, J=6,8, Гц), 1,51 (3H, c), 1,49 (3H, c), 1,44 (1H, д, J=5,6 Гц), 1,29 (2H, д, J=6,5 Гц), 1,03 (2H, шир.с).

[M+H] = 873,35

Приклад 91: Синтез сполуки I-91



Стадія (1): Сполука X-1 + Сполука 91a → Сполука I-91

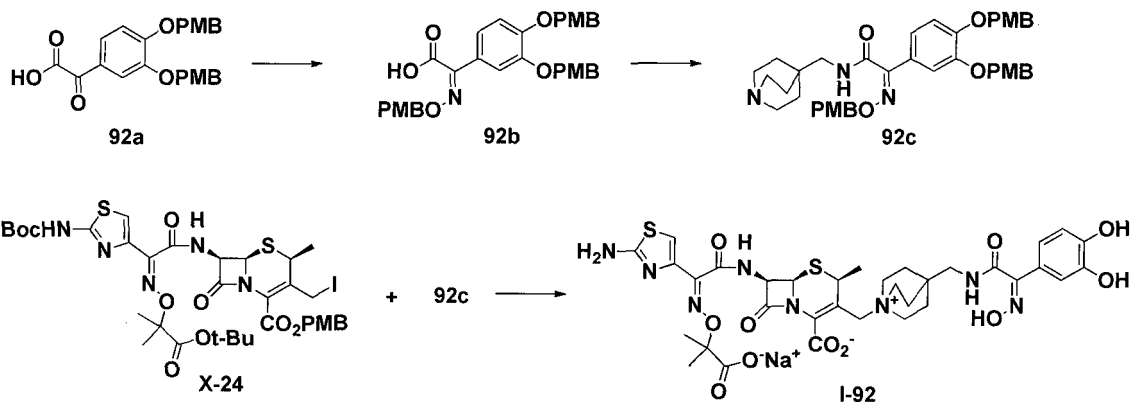
Сполуку X-1 (932 мг, 1 ммоль) і сполуку 91a (557 мг, 1 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 334 мг (38 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 8,36 (1H, c), 7,68-7,65 (2H, м), 6,99 (1H, c), 5,83 (1H, д, J=4,9 Гц), 5,47 (1H, д, J=4,9 Гц), 4,90 (1H, д, J=15,2 Гц), 4,56-4,45 (2H, м), 4,25 (1H, д, J=13,9 Гц), 3,59 (1H, шир.с), 3,39-3,36 (3H, шир.м), 2,26-2,23 (4H, шир.м), 1,87 (9H, c), 1,56-1,49 (9H, м).

[M+H] = 798,18.

Приклад 92: Синтез сполуки I-92



Стадія (1): Сполука 92a → Сполука 92b

До розчину сполуки 92a (4 г, 9,47 ммоль) в MeOH (35 мл) додавали O-(4-метоксифеніл)гідроксиламін (1,45 мл, 9,47 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0°C в атмосфері N₂. Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. Суміш фільтрували, і фільтрат промивали за допомогою IPE і Et₂O з отриманням сполуки 92b (3,87 г, 73 %, E/Z=1:15).

сполука 92b

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,34-7,27 (5H, м), 7,05 (1H, дд, J=8,4, 1,6 Гц), 6,94-6,84 (9H, м), 5,16 (2H, c), 5,05 (4H, c), 4,63 (1H, c), 3,81 (3H, c), 3,79 (3H, c), 3,77 (3H, c).

Стадія (2): Сполука 92b → Сполука 92c

До розчину сполуки 92b (1,11 г, 2,00 ммоль) в DMA (10 мл) додавали HOBt (0,35 г, 2,60 ммоль) і

WSCD HCl (0,46 г, 2,40 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. До реакційної суміш додавали хінуклідин-4-ілметанамін (0,33 г, 2,40 ммоль) при 0°C, і потім суміш перемішували при 0°C впродовж ночі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю гексан/етилацетат (що містить 10 % триетиламіну). Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 92с (0,63 г, 46 %, індивідуальний ізомер).

сполука 92с

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,44-8,41 (1H, шир.м), 7,36-7,32 (6H, м), 7,24 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,10 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,98 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 6,94-6,91 (6H, м), 5,06 (4H, с), 5,00 (2H, с), 3,75 (9H, с), 2,92 (2H, д, J=6,3 Гц), 2,54 (6H, т, J=7,7 Гц), 1,19 (6H, т, J=7,5 Гц).

Стадія (3): Сполука X-24 + Сполука 92с → Сполука I-92

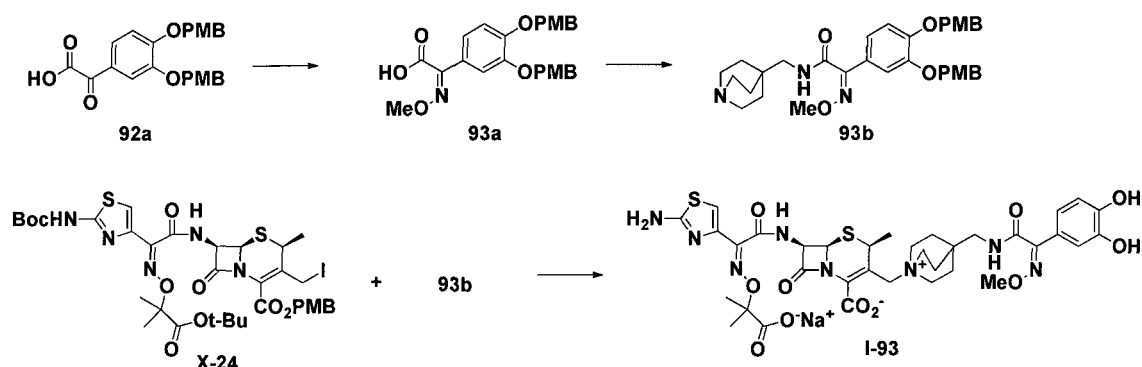
Сполуку X-24 (886 мг, 1 ммоль) і сполуку 92с (680 мг, 1 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 518 мг (60 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,15 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,00-6,94 (3H, м), 5,85 (1H, д, J=4,9 Гц), 5,45 (1H, д, J=4,9 Гц), 4,63 (1H, д, J=14,3 Гц), 4,08-4,05 (2H, м), 3,54-3,38 (8H, м), 1,96-1,92 (6H, м), 1,56 (3H, д, J=7,2 Гц), 1,53 (3H, с), 1,51 (3H, с).

[M+H]⁺ = 802,14.

Приклад 93: Синтез сполуки I-93



Стадія (1): Сполука 92а → Сполука 93а

До розчину сполуки 92а (3 г, 7,10 ммоль) в MeOH (30 мл) додавали О-4-метилгідроксиламонію хлорид (1,54 г, 18,46 ммоль) і Et₃N (2,75 мл, 19,8 ммоль) при 0°C в атмосфері N₂. Суміш перемішували при 0°C впродовж 5,5 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином хлористоводневої кислоти, водою і насиченим сольовим розчином і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеної сполуки 93а (3,21 г).

Стадія (2): Сполука 93а → Сполука 93b

До розчину сполуки 93а (3,21 г, 7,10 ммоль) в DMA (20 мл) додавали HOBt (1,24 г, 9,23 ммоль) і WSCD HCl (1,63 г, 8,52 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. У реакційну суміш додавали хінуклідин-4-ілметанамін (1,19 г, 8,52 ммоль) при 0°C, і потім суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю гексан/етилацетат (що містить 10 % триетиламіну). Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 93b (1,59 г, 39 %, E/Z=1:4).

сполука 93b

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,46-8,43 (1H, м), 7,40-7,32 (4H, м), 7,27-7,24 (1H, м), 7,13-7,11 (1H, м), 7,01 (1H, дд, J=8,4, 1,9 Гц), 6,96-6,92 (4H, м), 5,07 (2H, с), 4,99 (2H, с), 3,87 (2H, с), 3,76-3,75 (6H, шир.м), 3,01-2,97 (2H, м), 2,71-2,68 (6H, м), 1,32-1,29 (6H, м).

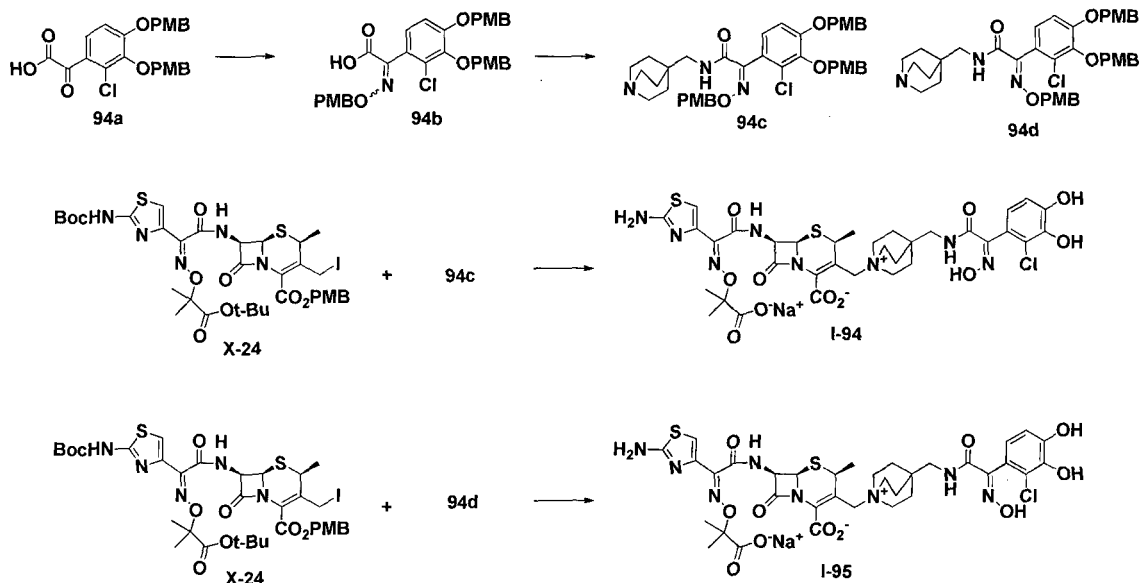
Стадія (3): Сполука X-24 + Сполука 93b → Сполука I-93

Сполуку X-24 (886 мг, 1 ммоль) і сполуку 93b (680 мг, 1 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 518 мг (60 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,17 (1H, с), 7,01-6,95 (3H, м), 5,85 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,46 (1H, д, J=4,8 Гц), 4,64 (1H, д, J=14,2 Гц), 4,09-4,06 (2H, м), 3,98 (3H, с), 3,55-3,45 (6H, м), 3,38 (2H, шир.с), 1,95-1,91 (6H, м),

1,57 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).
 [M+H]⁺ = 815,22.
 Приклад 94 та 95: Синтез сполуки I-94 і I-95



Стадія (1): Сполука 94a → Сполука 94b

До розчину сполуки 94a (4 г, 8,76 ммоль) в MeOH (40 мл) додавали О-(4-метоксифеніл)гідроксиламін (2,09 г, 9,63 ммоль) при 0°C в атмосфері N₂. Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. Суміш концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином хлористоводневої кислоти, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеної сполуки 94b (5,02 г, 8,76 ммоль, E/Z=1:1,5)

Стадія (2): Сполука 94b → Сполука 94c і 94d

До розчину сполуки 94b (1,77 г, 3 ммоль) в DMA (10 мл) додавали HOBt (0,52 г, 3,90 ммоль) і WSCD HCl (0,69 г, 3,60 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. До реакційної суміші додавали хінуклідин-4-ілметанамін (0,50 г, 3,60 ммоль) при 0°C, і потім суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю гексан/етилацетат (що містить 10 % триетиламіну). Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 94c (0,88 г, 41 %, E/Z=1:10) і сполуки 94d (0,61, 29 %, E/Z=4,5:1).

сполука 94c

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,35 (1H, т, J=6,3 Гц), 7,45 (2H, д, J=7,2 Гц), 7,39 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,25-7,18 (2H, м), 6,97 (4H, дд, J=11,7, 8,7 Гц), 6,86 (2H, д, J=31,6 Гц), 5,16 (2H, с), 5,10 (2H, с), 4,87 (2H, с), 3,78 (3H, с), 3,76 (3H, с), 3,75 (3H, с), 2,91 (2H, д, J=6,3 Гц), 2,58-2,54 (6H, м), 1,21-1,14 (6H, м).

сполука 94d

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 7,98 (1H, т, J=6,3 Гц), 7,43 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,31-7,24 (4H, м), 7,18 (2H, д, J=7,4 Гц), 6,98 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,90 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,85 (2H, д, J=8,2 Гц), 5,13 (2H, с), 5,11 (2H, с), 4,85 (2H, с), 3,77 (3H, с), 3,74 (6H, с), 2,96 (2H, д, J=6,3 Гц), 2,73-2,70 (6H, м), 1,30-1,26 (6H, м).

Стадія (3): Сполука X-24 + Сполука 94c → Сполука I-94

Сполуку X-24 (754 мг, 0,85 ммоль) і сполуку 94c (608 мг, 0,85 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 410 мг (55 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,00 (1H, с), 6,97-6,90 (2H, м), 5,85 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,45 (1H, д, J=4,8 Гц), 4,62 (1H, д, J=14,3 Гц), 4,09-4,04 (2H, м), 3,52-3,30 (8H, м), 1,93-1,90 (6H, м), 1,56 (3H, д, J=7,3 Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

[M+H]⁺ = 835,24.

Стадія (4): Сполука X-24 + Сполука 94d → Сполука I-95

Сполуку X-24 (886 мг, 1 ммоль) і сполуку 94d (714 мг, 1 ммоль) використовували для синтезу

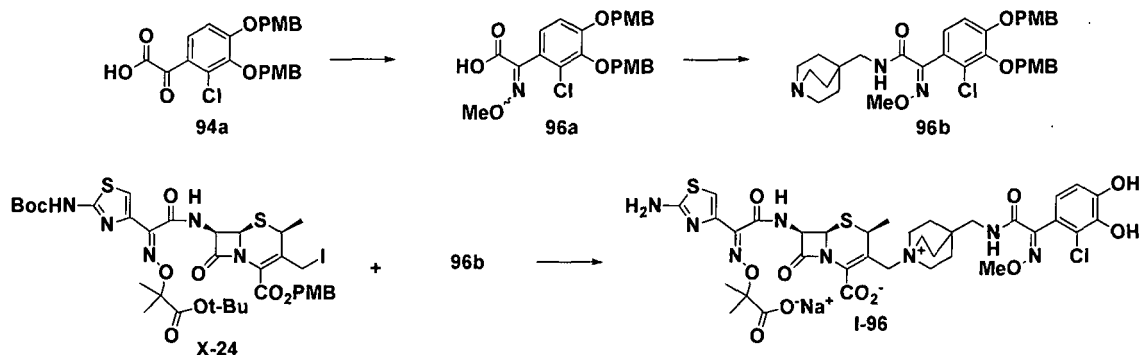
цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 403 мг (46 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,00 (1H, c), 6,97-6,90 (1H, м), 6,78 (1H, д, J=8,3 Гц), 5,85 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,45-5,42 (1H, м), 4,64-4,59 (2H, м), 4,07-3,97 (2H, м), 3,52-3,30 (8H, м), 1,94-1,87 (6H, м), 1,57-1,51 (9H, м).

[M+H] = 835,21

Приклад 96: Синтез сполуки I-96



Стадія (1): Сполука 94a → Сполука 96a

До розчину сполуки 94a (6 г, 13,1 ммоль) в MeOH (60 мл) додавали O-4-метилгідроксиламонію хлорид (1,64 г, 19,7 ммоль) і Et₃N (2,73 мл, 19,7 ммоль) при 0°C в атмосфері N₂. Суміш перемішували при 0°C впродовж 1,5 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином хлористоводневої кислоти, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску з отриманням неочищеної сполуки 96a (6,38 г, E/Z=1:2,5)

Стадія (2): Сполука 96a → Сполука 96b

До розчину сполуки 96a (6,38 г, 13,1 ммоль) в DMA (50 мл) додавали HOBt (2,3 г, 17,0 ммоль) і WSCD HCl (3,02 г, 17,7 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. До реакційної суміші додавали хінуклідин-4-ілметанамін (2,2 г, 15,7 ммоль) при 0°C, і потім суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші гексан/етилацетат/невелика кількість метанолу з отриманням сполуки 96b (0,56 г, 7 %, індивідуальний ізомер)

сполука 96b

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,35 (1H, т, J=6,3 Гц), 7,44 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,23 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,20 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,98 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,86 (2H, д, J=8,5 Гц), 5,15 (2H, c), 4,87 (2H, c), 3,90 (3H, c), 3,77 (3H, c), 3,74 (3H, c), 2,94 (2H, д, J=6,3 Гц), 2,71-2,67 (6H, м), 1,30-1,26 (6H, м).

Стадія (3): Сполука X-24 + Сполука 96b → Сполука I-96

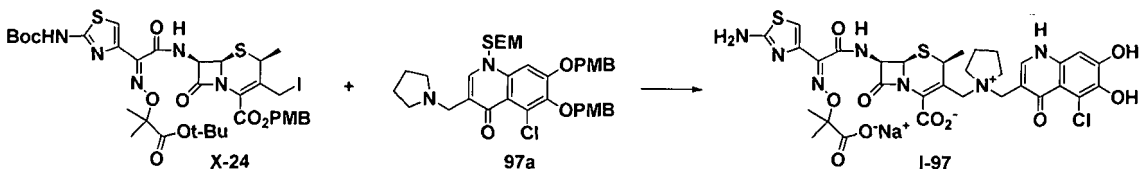
Сполуку X-24 (743 мг, 0,84 ммоль) і сполуку 96b (510 мг, 0,84 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 226 мг (28 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,01 (1H, c), 6,97 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,4 Гц), 5,85 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,45 (1H, д, J=4,8 Гц), 4,63 (1H, д, J=14,7 Гц), 4,09-4,00 (5H, м), 3,53-3,43 (6H, м), 3,33 (2H, c), 1,92-1,88 (6H, м), 1,54 (3H, д, J=7,3 Гц), 1,52 (3H, c), 1,50 (3H, c).

[M+H] = 849,25

Приклад 97: Синтез сполуки I-97



Стадія (1): Сполука X-24 + Сполука 97a → Сполука I-97

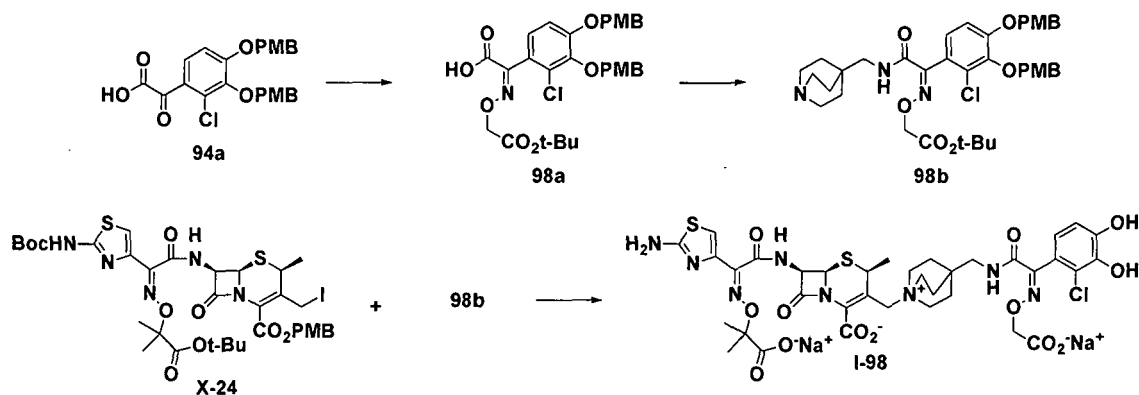
Сполуку X-24 (7,40 г, 8,37 ммоль) і сполуку 97a (5,56 г, 8,37 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 1,81 г (26 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,98 (1H, c), 6,97 (1H, c), 6,62 (1H, c), 5,82 (1H, д, J=4,5 Гц), 5,50 (1H, д, J=4,5 Гц), 4,90 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,36 (2H, c), 4,21-4,12 (2H, м), 3,56 (1H, шир.с), 3,36 (3H, шир.с), 2,24-2,21 (4H, шир.м), 1,54 (3H, д, J=7,7 Гц), 1,51 (3H, c), 1,49 (3H, c).

[M+H] = 776,18

Приклад 98: Синтез сполуки I-98



Стадія (1): Сполука 94a + → Сполука 98a

До розчину сполуки 94a (1,37 г, 3 ммоль) в MeOH (6 мл) додавали третбутил 2-(аміноокси)ацетат (0,44 г, 3 ммоль) при 0°C в атмосфері N₂. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Суміш концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином хлористоводневої кислоти, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші дихлорметаном/діізопропіловий ефір з отриманням сполуки 98a (0,90 г, 51 %, індивідуальний ізомер),

сполука 98a

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,34 (4H, д, J=8,4 Гц), 7,23 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,92 (3H, дд, J=8,4, 5,1 Гц), 6,83 (2H, д, J=8,5 Гц), 5,08 (2H, с), 4,95 (2H, с), 4,73 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,80 (3H, с), 1,51 (9H, с).

Стадія (2): Сполука 98a → Сполука 98b

Сполуку 98a (0,87 г, 1,49 ммоль) і триетиламін (0,29 мл, 2,09 ммоль) розчиняли в диметилацетаміді (6 мл) і потім додавали метансульфонілхлорид (0,15 мл, 1,94 ммоль) при -20°C. Суміш перемішували при -20°C впродовж 30 хвилин. Потім додавали хінуклідин-4-ілметанамін (0,23 г, 1,64 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю гексан/етилацетат (що містить 10 % триетиламіну). Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 98b (0,72 г, 69 %).

сполука 98b

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,20 (1H, т, J=6,1 Гц), 7,44 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,24 (2H, д, J=7,5 Гц), 7,17 (2H, д, J=7,5 Гц), 6,98 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,86 (2H, д, J=8,5 Гц), 5,16 (2H, с), 4,87 (2H, с), 4,69 (2H, с), 3,77 (3H, с), 3,74 (3H, с), 2,99 (2H, д, J=6,3 Гц), 2,72-2,68 (6H, м), 1,45 (9H, с), 1,33-1,29 (6H, м).

Стадія (3): Сполука X-24 + Сполука 98b → Сполука I-98

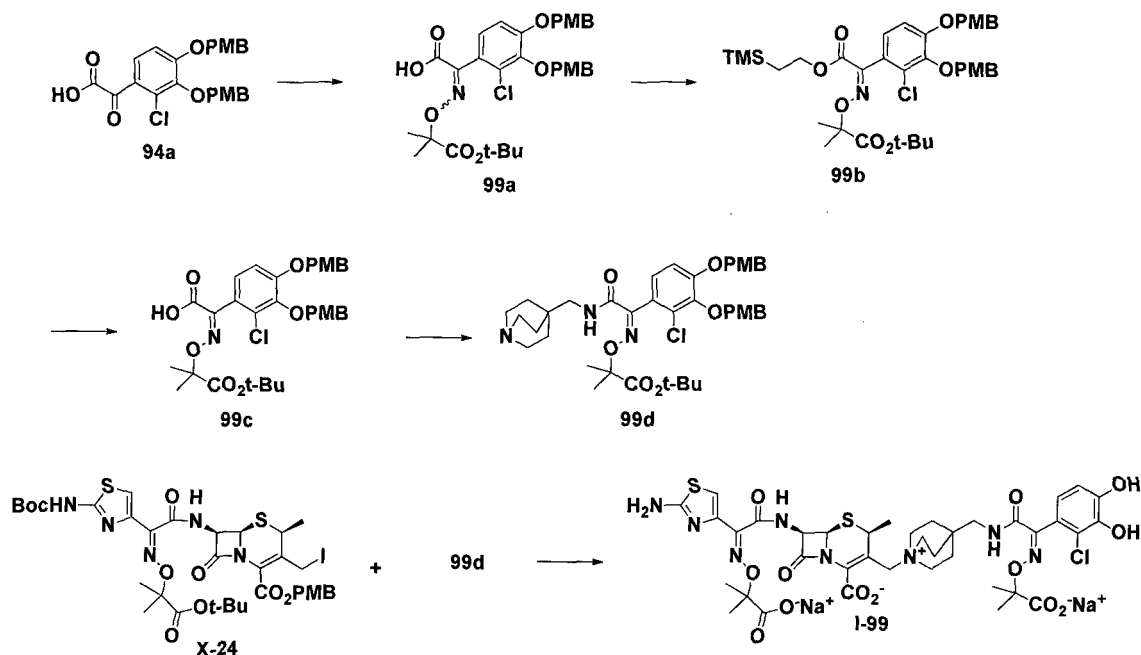
Сполуку X-24 (886 мг, 1 ммоль) і сполуку 98b (708 мг, 1 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 567 мг (59 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,01-6,99 (2H, м), 6,94-6,91 (1H, м), 5,85 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,46 (1H, д, J=4,8 Гц), 4,65-4,62 (3H, м), 4,11-4,05 (2H, м), 3,53-3,37 (9H, м), 1,95-1,91 (6H, м), 1,56 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

[M+H] = 893,23

Приклад 99: Синтез сполуки I-99



Стадія (1): Сполука 94a → Сполука 99a

До розчину третбутил 2-(аміноокси)-2-метилпропаноату (5,25 г, 30 ммоль) в MeOH (60 мл) додавали сполуку 94a (9,16 г, 30 ммоль) при 0°C в атмосфері N₂. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Суміш концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином хлористоводневої кислоти, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші дихлорметан/діізопропіловий ефір з отриманням неочищеної сполуки 99a (16 г, 87 %, E/Z=1:1,5).

Стадія (2): Сполука 99a → Сполука 99b

До розчину сполуки 99a (1,6 г, 2,61 ммоль) в етилацетаті (16 мл) додавали SCD HCl (0,55 г, 2,87 ммоль) і DMAP (0,03 г, 0,26 ммоль) і 2-(триметилсиліл)етанол (0,43 мл, 2,87 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином хлористоводневої кислоти, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю від гексан/етилацетат до хлороформ/метанол. Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 99b (1,23 г, 66 %, E/Z=1:10).

сполука 99b

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,36 (4H, дд, J=8,5, 3,8 Гц), 7,07 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,93 (3H, т, J=6,8 Гц), 6,83 (2H, д, J=8,5 Гц), 5,06 (2H, с), 4,97 (2H, с), 4,33 (2H, т, J=8,2 Гц), 3,84 (3H, с), 3,80 (3H, с), 1,47 (9H, с), 1,03 (2H, т, J=8,2 Гц), 0,02 (9H, с).

Стадія (3): Сполука 99b → Сполука 99c

До розчину сполуки 99b (1,42 г, 2 ммоль) в THF (14 мл) додавали 1M TBAF в THF (4 мл, 4 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином хлористоводневої кислоти, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 99c (1,22 г).

сполука 99c

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,37-7,33 (4H, м), 6,97 (2H, шир.с), 6,93 (2H, д, J=8,6 Гц), 6,83 (2H, д, J=8,6 Гц), 5,07 (2H, с), 4,99 (2H, с), 3,84 (3H, с), 3,80 (3H, с), 1,50 (6H, с), 1,47 (9H, с).

Стадія (4): Сполука 99c → Сполука 99d

Сполуку 99c (1,22 г, 2 ммоль) і триетиламін (0,38 мл, 2,80 ммоль) розчиняли в диметилацетаміді (13 мл) і потім додавали метансульфонілхлорид (0,20 мл, 2,60 ммоль) при -20°C. Суміш перемішували при -20°C впродовж 30 хвилин. Потім додавали хінуклідин-4-ілметанамін (0,31 г, 2,20 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали діізопропіловим ефіром з

отриманням сполуки 99d (1,01 г, 51 %, E/Z=1:10).

сполука 99d

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 7,73 (1H, т, J=6,5 Гц), 7,45 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,2 Гц), 7,24 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,06 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,99 (2H, д, J=8,2 Гц), 6,85 (2H, д, J=8,2 Гц), 5,15 (2H, с), 4,88 (2H, с), 3,78 (3H, с), 3,74 (3H, с), 2,96 (2H, д, J=6,4 Гц), 2,71-2,68 (6H, м), 1,42 (15H, с), 1,29-1,25 (6H, м).

Стадія (5): Сполука X-24 + Сполука 99d → Сполука I-99

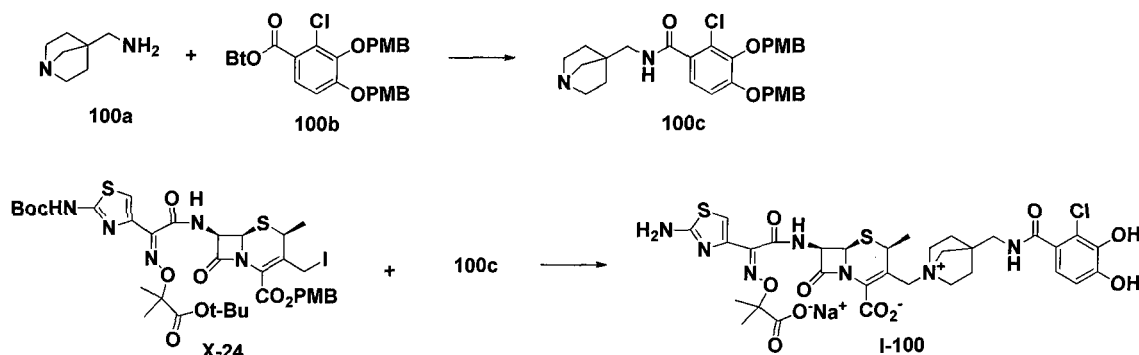
Сполуку X-24 (901 мг, 1,02 ммоль) і сполуку 99d (749 мг, 1,02 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 431 мг (45 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,01 (1H, с), 6,95 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,88 (1H, д, J=8,3 Гц), 5,85 (1H, д, J=4,6 Гц), 5,46 (1H, д, J=4,6 Гц), 4,63 (1H, д, J=13,9 Гц), 4,09-4,04 (2H, м), 3,52-3,37 (6H, м), 3,30 (2H, шир.с), 1,92-1,89 (6H, м), 1,56 (3H, д, J=6,9 Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с), 1,44 (6H, с).

[M+H] = 921,46

Приклад 100: Синтез сполуки I-100



Стадія (1): Сполука 100a + Сполука 100b → Сполука 100c

До розчину сполуки 100b (28,9 г, 53 ммоль) в THF (250 мл) додавали сполуку 100a (6,69 г, 53 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки 100c (24,1 г, 85 %)

сполука 100c

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,40 (1H, т, J=6,0 Гц), 7,43 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,33 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,19 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,13 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,98 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,89 (2H, д, J=8,5 Гц), 5,16 (2H, с), 4,89 (2H, с), 3,78 (3H, с), 3,76 (3H, с), 3,53 (2H, д, J=6,0 Гц), 2,85-2,78 (2H, м), 2,57-2,54 (2H, м), 2,25 (2H, с), 1,62-1,57 (2H, м), 1,24-1,18 (2H, м).

Стадія (2): Сполука X-24 + Сполука 100c → Сполука I-100

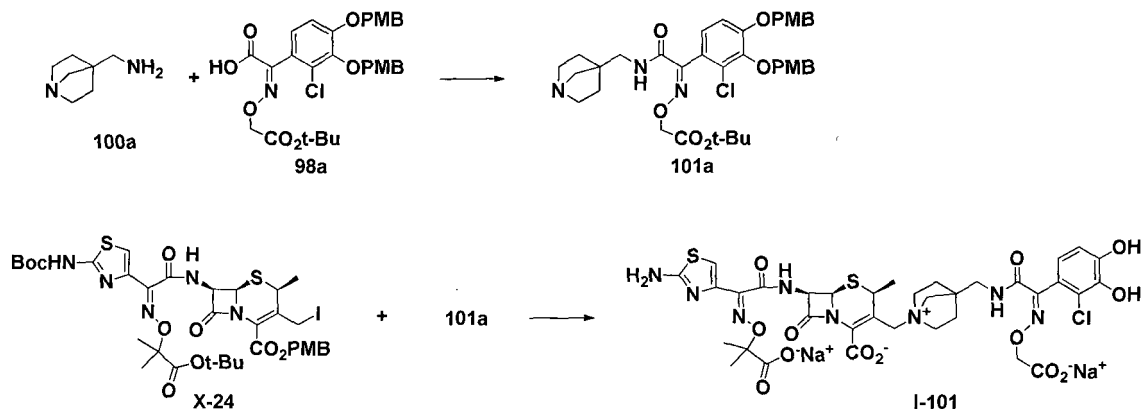
Сполуку X-24 (886 мг, 1 ммоль) і сполуку 100c (537 мг, 1 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 500 мг (63 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,01 (1H, с), 6,95 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,89 (1H, д, J=8,4 Гц), 5,82 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,45 (1H, д, J=4,8 Гц), 4,92 (1H, д, J=14,6 Гц), 4,28 (1H, д, J=14,6 Гц), 4,07-4,02 (1H, м), 3,71-3,56 (6H, м), 3,44-3,42 (1H, шир.м), 3,35-3,33 (1H, шир.м), 2,24 (2H, шир.с), 2,01 (2H, шир.с), 1,57 (3H, д, J=7,2 Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

[M+H] = 778,19

Приклад 101: Синтез сполуки I-101



Стадія (1): Сполука 100a + Сполука 98a → Сполука 101a

Сполуку 98a (1,17 г, 2 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки 101a таким самим методом, як на стадії (2) прикладу 98.

Отримана кількість: 1,15 г (82 %)

сполука 101a

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,41 (1H, т, J=6,1 Гц), 7,43 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,25 (2H, д, J=8,9 Гц), 7,17 (2H, д, J=8,9 Гц), 6,98 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,86 (2H, д, J=8,5 Гц), 5,16 (2H, с), 4,88 (2H, с), 4,66 (2H, с), 3,77 (3H, с), 3,74 (3H, с), 3,54 (2H, д, J=6,0 Гц), 2,79-2,73 (2H, м), 2,51-2,49 (2H, м), 2,18 (2H, с), 1,60-1,52 (2H, м), 1,44 (9H, с), 1,18-1,12 (2H, м).

Стадія (2): Сполука X-24 + Сполука 101a → Сполука I-101

Сполуку X-24 (1 г, 1,14 ммоль) і сполуку 101a (788 мг, 1,14 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 453 мг (43 %)

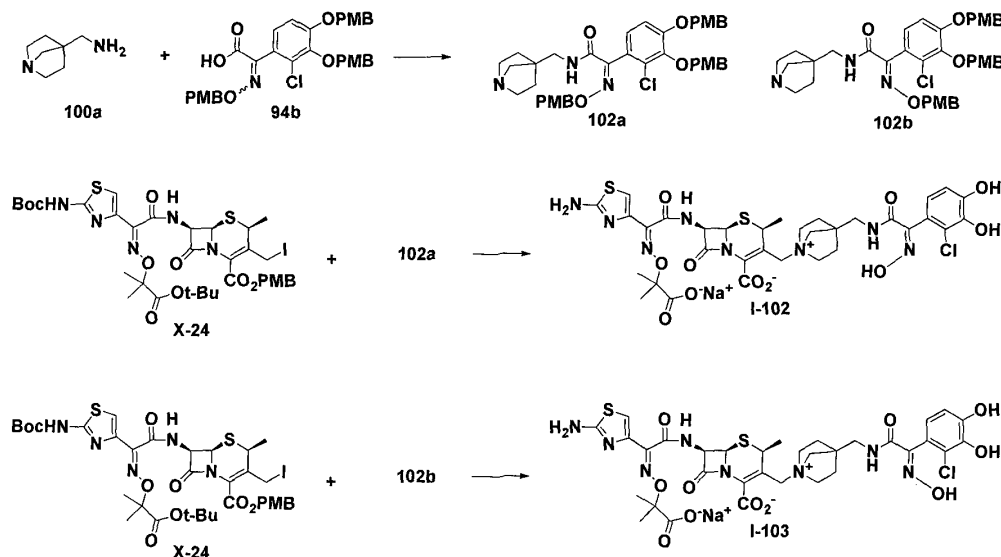
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,02-6,99 (2H, м), 6,93 (1H, д, J=8,4 Гц), 5,83 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,47 (1H, д, J=4,8 Гц), 4,89 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,62 (2H, с), 4,25 (1H, д, J=14,4 Гц), 3,97-3,92 (1H, м), 3,77-3,50 (6H, м), 3,37 (1H, д, J=8,4 Гц), 3,24 (1H, д, J=8,4 Гц), 2,22 (2H, шир.с), 1,98 (2H, шир.с), 1,54-1,51 (9H, м).

Елементний аналіз: C₃₅H₃₇ClN₈Na₂O₁₃S₂(H₂O)_{8,6}

Розраховано: C, 38,99; H, 5,07; N, 10,39; S, 5,95; Na, 4,26; Cl, 3,29 (%)

Отримано: C, 38,88; H, 4,94; N, 10,53; S, 5,95; Na, 4,40; Cl, 3,57 (%)

Приклад 102 і 103: Синтез сполуки I-102 і I-103



Стадія (1): Сполука 100a + Сполука 94b → Сполука 102a і 102b

Сполуку 94b (5,76 г, 9,73 ммоль) і триетиламін (1,88 мл, 13,6 ммоль) розчиняли в диметилацетаміді (35 мл) і потім додавали метансульфонілхлорид (0,98 мл, 12,6 ммоль) при -20°C. Суміш перемішували при -20°C впродовж 30 хвилин. Потім додавали сполуки 100a (1,35 г, 10,7 ммоль) в DMA (5 мл) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували

при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали етилацетатом з отриманням сполуки 102a (3,2 г, 47 %, індивідуальний ізомер). Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю етилацетат/метанол (що містить 10 % триетиламіну). Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 102b (2 г, 29 %, E/Z=10:1).

сполука 102a

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,51 (1H, т, J=6,1 Гц), 7,44 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,35 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,28 (2H, т, J=8,5 Гц), 7,23 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,18 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,98 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,93 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,86 (2H, д, J=8,5 Гц), 5,15 (2H, с), 5,08 (2H, с), 4,87 (2H, с), 3,77 (3H, с), 3,76 (3H, с), 3,75 (3H, с), 3,45 (2H, д, J=6,1 Гц), 2,59-2,52 (2H, м), 2,31 (2H, шир.с), 2,03 (2H, шир.с), 1,44-1,38 (2H, м), 1,01-0,95 (2H, м).

сполука 102b

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,26 (1H, т, J=6,3 Гц), 7,43 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,30 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,24 (2H, д, J=7,7 Гц), 7,17 (2H, д, J=7,7 Гц), 6,97 (2H, д, J=8,6 Гц), 6,90 (2H, дд, J=8,6, 1,9 Гц), 6,85 (2H, д, J=8,5 Гц), 5,12 (2H, с), 5,11 (2H, с), 4,86 (2H, с), 3,77 (3H, с), 3,74 (6H, с), 3,50 (2H, д, J=6,3 Гц), 2,76-2,72 (2H, м), 2,43-2,40 (2H, м), 1,54-1,48 (2H, м), 1,19-1,11 (2H, м).

Стадія (2): Сполука X-24 + Сполука 102a → Сполука I-102

Сполуку X-24 (886 мг, 1 ммоль) і сполуку 102a (700 мг, 1 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 432 мг (51 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,02 (1H, с), 6,94 (2H, дд, J=14,4, 8,3 Гц), 5,82 (1H, д, J=4,9 Гц), 5,46 (1H, д, J=4,9 Гц), 4,90 (1H, д, J=14,6 Гц), 4,24 (1H, д, J=14,6 Гц), 3,96-3,91 (1H, м), 3,75-3,51 (6H, м), 3,36 (1H, д, J=8,4 Гц), 3,23 (1H, д, J=8,4 Гц), 2,20 (2H, с), 1,96 (2H, с), 1,54-1,51 (9H, м).

Елементний аналіз: C₃₃H₃₆ClN₈NaO₁₁S₂(H₂O)_{6,7}

Розраховано: C, 41,12; H, 5,17; N, 11,62; S, 6,65; Na, 2,38; Cl, 3,68 (%)

Отримано: C, 41,02; H, 5,10; N, 11,69; S, 6,67; Na, 2,52; Cl, 3,83 (%)

Стадія (3): Сполука X-24 + Сполука 102b → Сполука I-103

Сполуку X-24 (886 мг, 1 ммоль) і сполуку 102b (700 мг, 1 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 365 мг (43 %)

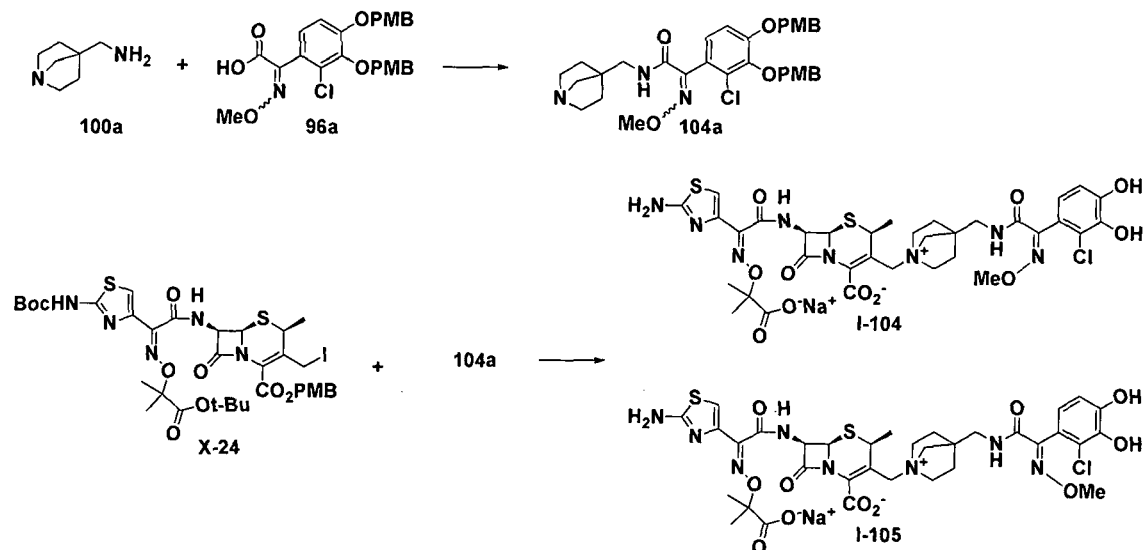
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,02 (1H, с), 6,96 (1H, д, J=12,3 Гц), 6,80 (1H, д, J=8,4 Гц), 5,82 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,48 (1H, д, J=4,8 Гц), 4,89 (1H, д, J=14,6 Гц), 4,24 (1H, д, J=14,6 Гц), 3,99-3,92 (1H, м), 3,75-3,52 (6H, м), 3,34 (1H, д, J=8,5 Гц), 3,22 (1H, д, J=8,5 Гц), 2,18 (2H, шир.с), 1,95 (2H, шир.с), 1,54-1,51 (9H, м).

Елементний аналіз: C₃₃H₃₆ClN₈NaO₁₁S₂(H₂O)_{6,7}(NaHCO₃)_{0,1}

Розраховано: C, 40,89; H, 5,13; N, 11,52; S, 6,59; Na, 2,60; Cl, 3,65 (%)

Отримано: C, 40,70; H, 5,21; N, 11,60; S, 6,58; Na, 2,60; Cl, 3,84 (%)

Приклад 104 і 105: Синтез сполуки I-104 і I-105



Стадія (1): Сполука 100a + Сполука 96a → Сполука 104a

Сполуку 96b (1,38 г, 11 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії (1) прикладу 102.

Отримана кількість: 3 г (50 %, E/Z=1:1, 5)

сполука 104a

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,58 (1H, т, J=6,0 Гц), 8,33 (1H, т, J=6,0 Гц), 7,44 (4H, д, J=7,7 Гц), 7,30 (4H, д,

$J=7,2$ Гц), 7,25-7,14 (4H, м), 6,98 (4H, д, $J=8,3$ Гц), 6,86 (4H, д, $J=8,3$ Гц), 5,15 (4H, с), 4,88 (4H, с), 3,91 (3H, с), 3,90 (3H, с), 3,77 (6H, с), 3,74 (6H, с), 2,78-2,73 (4H, м), 2,47-2,42 (2H, м), 2,30 (2H, с), 2,16 (4H, с), 1,56-1,51 (4H, м), 1,18-1,13 (4H, м).

Стадія (2): Сполука X-24 + Сполука 104a → Сполука I-104 і I-105

Сполуку X-24 (969 мг, 1,1 ммоль) і сполуку 104a (650 мг, 1,1 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість сполуки I-104: 140 мг (15 %)

сполука I-104

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,02 (1H, с), 6,92 (2H, дд, $J=20,5$, 6,0 Гц), 5,83 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,46 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 4,90 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 4,25 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 4,03 (3H, с), 3,96-3,91 (1H, м), 3,72-3,53 (6H, м), 3,33 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 3,21 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 2,18 (2H, с), 1,96 (2H, с), 1,54-1,51 (9H, м).

Елементний аналіз: $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{ClN}_8\text{NaO}_{11}\text{S}_2(\text{H}_2\text{O})_{7,1}(\text{NaHCO}_3)_{0,2}$

Розраховано: С, 41,00; Н, 5,27; N, 11,18; S, 6,40; Na, 2,75; Cl, 3,54 (%)

Отримано: С, 40,69; Н, 5,23; N, 11,48; S, 6,36; Na, 2,99; Cl, 3,51 (%)

Отримана кількість сполуки I-105: 180 мг (19 %)

сполука I-105

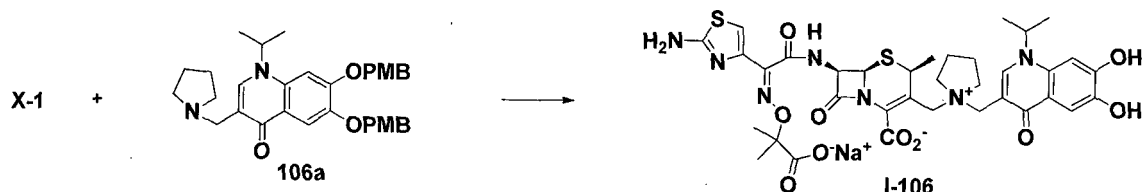
^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,02 (1H, с), 6,95 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 6,80 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 5,82 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,48 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 4,90 (1H, д, $J=14,4$ Гц), 4,24 (1H, д, $J=14,4$ Гц), 4,03-3,95 (4H, м), 3,69-3,52 (6H, м), 3,35 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 3,22 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 2,18 (2H, с), 1,95 (2H, с), 1,55-1,51 (9H, м).

Елементний аналіз: $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{ClN}_8\text{NaO}_{11}\text{S}_2(\text{H}_2\text{O})_{6,8}$

Розраховано: С, 41,68; Н, 5,31; N, 11,44; S, 6,54; Na, 2,35; Cl, 3,62 (%)

Отримано: С, 41,46; Н, 5,24; N, 11,61; S, 6,80; Na, 2,49; Cl, 3,60 (%)

Приклад 106: Синтез сполуки I-106



Стадія (1): Сполука X-1 + Сполука 106a → Сполука I-106

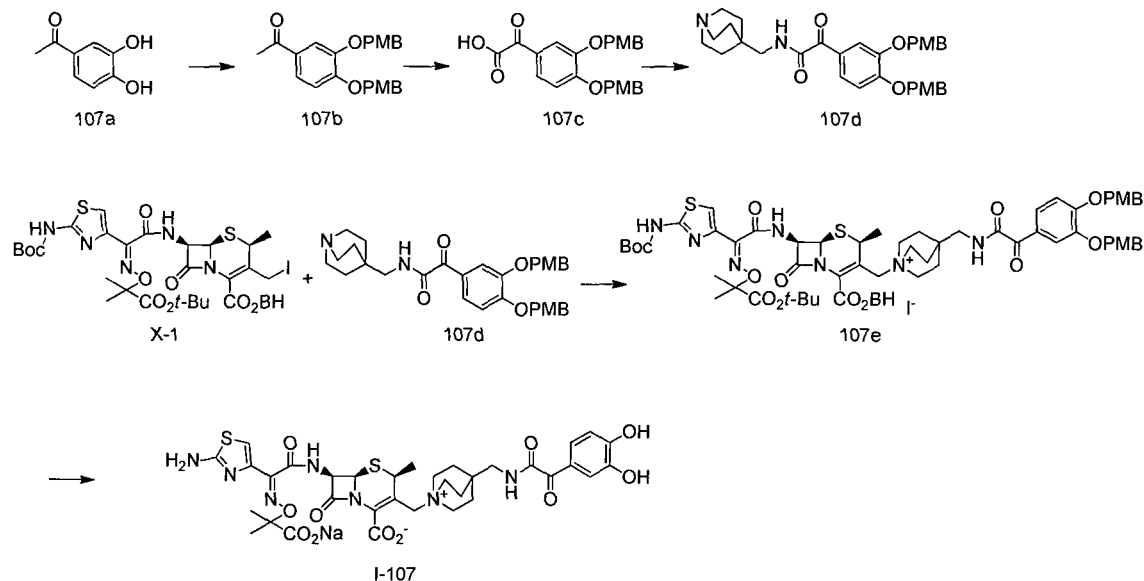
Сполуку X-1 (1,32 г, 1,32 ммоль) і сполуку 106a (720 мг, 1,32 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 86.

Отримана кількість: 510 мг (47 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 8,26 (1H, с), 7,62 (1H, с), 7,30 (1H, с), 6,99 (1H, с), 5,83 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 5,48 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 5,01 (1H, т, $J=6,6$ Гц), 4,89 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 4,54-4,47 (2H, м), 4,26 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 4,16-4,10 (1H, м), 3,59 (1H, с), 2,26-2,23 (4H, м), 1,58 (6H, т, $J=6,6$ Гц), 1,53-1,49 (9H, м).

$[\text{M}+\text{H}] = 873,35$

Приклад 107: Синтез сполуки I-107



Стадія (1): Сполука 107a → Сполука 107b

Сполуку 107a (15,0 г, 99 ммоль) розчиняли в диметилацетаміді (150 мл) і потім послідовно

додавали карбонат калію (40,9 г, 296 ммоль), п-метоксибензил хлорид (32,2 мл, 237 ммоль) і йодид натрію (14,78 г, 99 ммоль). Суміш перемішували при 50°C впродовж 1,5 годин. Реакційну суміш виливали у воду. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали водою і діізопропіловим ефіром. В результаті отримували сполуку 107с (35,58 г 92 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,60 (1H, c), 7,52 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,36 (4H, м), 6,93-6,89 (5H, м), 5,15 (2H, c), 5,11 (2H, c), 3,81 (6H, c), 2,51 (3H, c).

Стадія (2): Сполука 107b → Сполука 107с

Сполуку 107b (35,58 г, 91 ммоль) розчиняли в піридині (360 мл) і потім додавали діоксид селену (25,1 г, 227 ммоль). Суміш перемішували при 80°C впродовж 1 дня. Реакційну суміш фільтрували і випаровували. Залишок розбавляли водним розчином хлористоводневої кислоти і етилацетатом, потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки 107с (22,0 г, 57 %).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 7,51-7,50 (2H, м), 7,39-7,35 (4H, м), 7,27 (1H, d, J=8,3 Гц), 6,95-6,93 (4H, м), 5,18 (2H, c), 5,10 (~2B, c), 3,75 (3H, c), 3,75 (3H, c).

Стадія (3): Сполука 107с → Сполука 107d

Сполуку 107с (4,00 г, 9,47 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (40 мл) і потім додавали 1-хлор-N, N,2-триметил-1-пропеніламін (1,503 мл, 11,36 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. Thereto were.....

розбавляли етилацетатом і водним розчином гідроксиду натрію, потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Потім збирали осаджену тверду речовину.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,69 (1H, t, J=6,3 Гц), 7,56-7,55 (2H, м), 7,38-7,35 (4H, м), 7,25 (1H, d, J=8,8 Гц), 6,95-6,92 (4H, м), 5,17 (2H, c), 5,07 (2H, c), 3,75-3,75 (6H, м), 3,01 (2H, d, J=6,3 Гц), 2,76-2,73 (6H, м), 1,34-1,31 (6H, м).

Стадія (4): Сполука X-1 + Сполука 107d → Сполука 107е → Сполука I-107

Сполуку X-1 (932 мг, 1,0 ммоль) додавали до розчину сполуки 107d (545 мг, 1,00 ммоль) в диметилформаміді (2 мл) при 0°C, і отриманий розчин перемішували при 0°C впродовж 3 годин. Реакційну суміш повільно додавали до 5 % сольового розчину (30 мл) (що містить 1,5 г бісульфіту натрію) при 0°C. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали водою і потім суспендували у воді. Суспензію ліофілізували з отриманням сполуки 107е у вигляді помаранчевої твердої речовини. Сполуку 107е використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Всю отриману кількість сполуки 107е розчиняли в дихлорметані (10 мл), і розчин охолоджували до -40°C. Потім послідовно додавали анізол (1,3 мл, 12 ммоль) і розчин 2 моль/л хлориду алюмінію (6,00 мл, 12 ммоль) в нітрометані. Отриману суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш розчиняли у воді, водному розчині 2 моль/л хлористоводневої кислоти і ацетонітрилі. Отриманий розчин потім промивали діізопропіловим ефіром. У водну фазу додавали смолу HP20-SS, і потім ацетонітрил відганяли при зниженому тиску. Отриману рідку суміш очищали колонковою хроматографією на октадецилсиліл-зв'язаному силікагелі. До розчину отриманої цільової сполуки додавали смолу HP20-SS, і потім ацетонітрил відганяли при зниженому тиску. Отриману рідку суміш очищали колонковою хроматографією на смолі HP20-SS. До розчину отриманої цільової сполуки додавали 0,2N водний розчин гідроксиду натрію до тих пір, поки значення pH не досягало 6,0. Потім додавали шматочок сухого льоду. Отриманий розчин концентрували при зниженому тиску і потім ліофілізували з отриманням сполуки I-107 у вигляді жовтого порошку.

Отримана кількість: 592,4 мг (64 %).

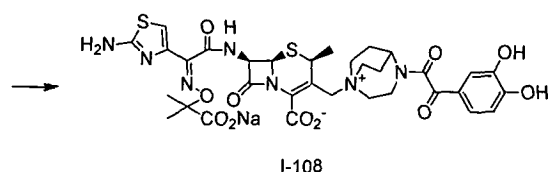
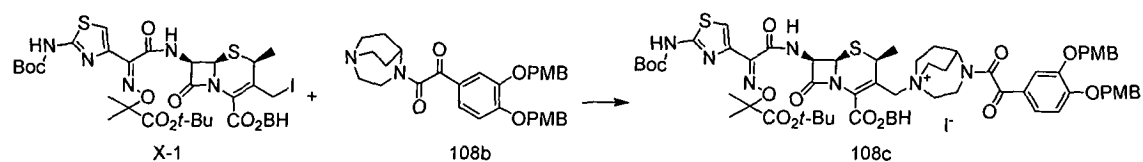
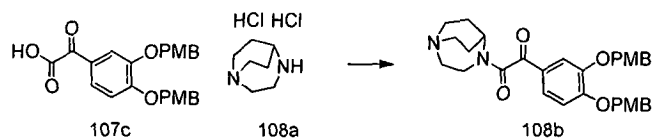
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,54-7,53 (2H, м), 7,00-6,99 (2H, м), 5,84 (1H, d, J=4,8 Гц), 5,44 (1H, d, J=4,8 Гц), 4,65 (1H, d, J=14,4 Гц), 4,08-4,06 (2H, м), 3,54-3,47 (6H, м), 3,37 (2H, c), 1,95-1,93 (6H, м), 1,56 (3H, d, J=7,1 Гц), 1,53 (3H, c), 1,51 (3H, c).

Елементний аналіз: C₃₄H₃₈N₇O₁₁S₂Na(H₂O)_{5,2}

Розраховано: C, 45,30; H, 5,41; N, 10,88; S, 7,11; Na, 2,55 (%)

Отримано: C, 45,00; H, 5,43; N, 11,26; S, 6,98; Na, 2,56 (%)

Приклад 108: Синтез сполуки I-108



Стадія (1): Сполука 107с + Сполука 108а → Сполука 108b

Сполуку 107с (4,00 г, 9,47 ммоль) і сполуку 108а (2,26 г, 11,36 ммоль) використовували для синтезу сполуки 108b, яку отримували таким самим методом, як на стадії 3 прикладу 107.

Отримана кількість: 1,79 г (36 %)

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 7,47-7,23 (7H, м), 6,95-6,93 (4H, м), 5,17 (2H, с), 5,10 (2H, с), 4,51 (1H, с), 3,72-3,66 (7H, м), 2,98-2,73 (6H, м), 2,00-1,98 (2H, м), 1,70-1,61 (3H, м).

Стадія (2): Сполука X-1 + Сполука 108b → Сполука 108с → Сполука I-108

Сполуку X-1 (932 мг, 1,0 ммоль) і сполуку 108b (531 мг, 1,0 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії (4) прикладу 107.

Отримана кількість: 661,3 мг (67 %)

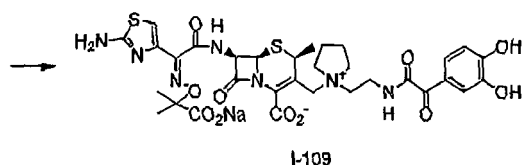
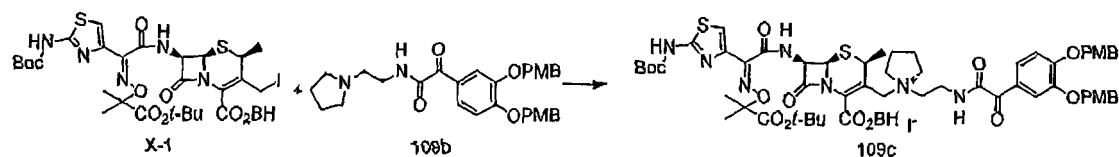
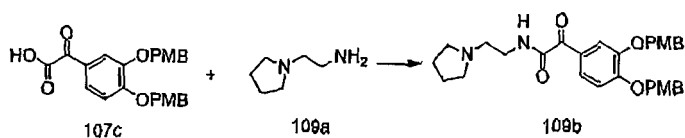
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,45-7,42 (2H, м), 7,03-6,99 (2H, м), 5,87-5,83 (1H, м), 5,46-5,43 (1H, м), 4,95 (1H, шир.с), 4,85-4,81 (1H, м), 4,38-4,27 (1H, м), 4,16-4,07 (2H, м), 3,88-3,46 (7H, м), 2,47-2,22 (4H, м), 1,60-1,56 (3H, м), 1,53-1,50 (6H, м).

Елементний аналіз: C₃₃H₃₆N₇O₁₁S₂Na(H₂O)_{5,3}

Розраховано: С, 44,57; Н, 5,28; N, 11,03; S, 7,21; Na, 2,59 (%)

Отримано: С, 44,53; Н, 5,24; N, 11,33; S, 7,11; Na, 2,68 (%)

Приклад 109: Синтез сполуки I-109



Стадія (1): Сполука 107с + Сполука 109а → Сполука 109b

Сполуку 107с (1,00 г, 2,37 ммоль) і сполуку 109а (0,36 мл, 2,84 ммоль) використовували для синтезу сполуки 109b, яку отримували таким самим методом, як на стадії (3) прикладу 107.

Отримана кількість: 459,4 мг (37 %).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,74 (1H, т, J=5,8 Гц), 7,65 (1H, дд, J=8,5, 1,8 Гц), 7,58 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,39-7,34 (4H, м), 7,21 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,96-6,91 (4H, м), 5,17 (2H, с), 5,08 (2H, с), 3,75 (3H, с), 3,75 (3H, с),

2,54 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,49-2,46 (4H, м), 1,70-1,66 (4H, м).

Стадія (2): Сполука X-1 + Сполука 109b → Сполука 109c → Сполука I-109

Сполуку X-1 (839 мг, 0,9 ммоль) і сполуку 109b (467 мг, 0,9 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії (4) прикладу 107.

Отримана кількість: 415,0 мг (52 %)

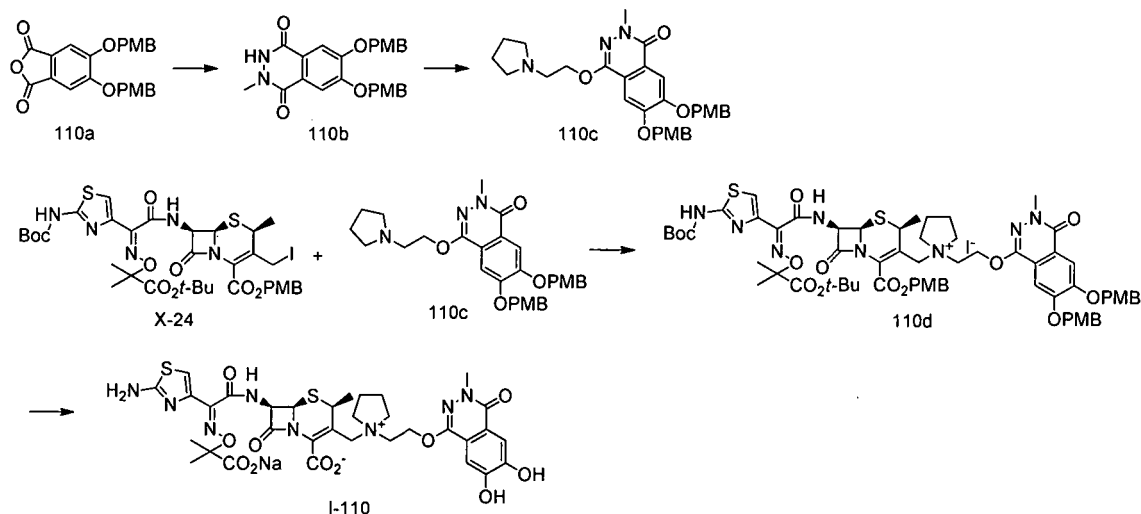
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,60 (1H, дд, J=8,5, 2,0 Гц), 7,55 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,01 (1H, с), 6,99 (1H, д, J=8,5 Гц), 5,80 (1H, д, (2H, м), 3,73-3,67 (1H, м), 3,64-3,46 (5H, м), 2,28-2,20 (4H, м), 1,57 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

Елементний аналіз: C₃₂H₃₆N₇O₁₁S₂Na(H₂O)_{4,5}

Розраховано: С, 44,54; Н, 5,26; N, 11,36; S, 7,43; Na, 2,66 (%)

Отримано: С, 4,50; Н, 5,18; N, 11,51; S, 7,10; Na, 2,68 (%)

Приклад 110: Синтез сполуки I-110



Стадія (1): Сполука 110a → Сполука 110b

Сполуку 110a (2,10 г, 5,00 ммоль) розчиняли в етанолі (20 мл) і потім додавали метилгідрозин (0,28 мл, 5,25 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин, потім кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 1 години. Реакційну суміш випаровували. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки 110b (2,28 г, 102 %).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 7,68 (1H, с), 7,41-7,39 (5H, м), 6,96-6,94 (4H, м), 5,22 (2H, с), 5,21 (2H, с), 3,75 (6H, с), 3,53 (3H, с).

Стадія (2): Сполука 110b → Сполука 110c

Сполуку 110b (1,20 г, 2,68 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (12 мл) і потім додавали діізопропіл-азодикарбоксилат (0,728 мл, 3,75 ммоль) і трифенілфосфін (983 мг, 3,75 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 10 хвилин. Потім додавали 2-піролідиноетанол (0,438 мл, 3,75 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Потім додавали діізопропіловий ефір (24 мл). Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки 110c (0,93 г, 64 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,82 (1H, с), 7,41-7,34 (5H, м), 6,91-6,89 (4H, м), 5,22 (2H, с), 5,19 (2H, с), 4,42 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,81 (3H, с), 3,81 (3H, с), 3,70 (3H, с), 2,95 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,67-2,62 (4H, м), 1,85-1,78 (4H, м).

Стадія (3): Сполука X-24 + Сполука 110c → Сполука 110d → Сполука I-110

Сполуку X-24 (886 мг, 1,0 ммоль) і сполуку 110c (546 мг, 1,0 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії (4) прикладу 107.

Отримана кількість: 238,2 мг (25 %)

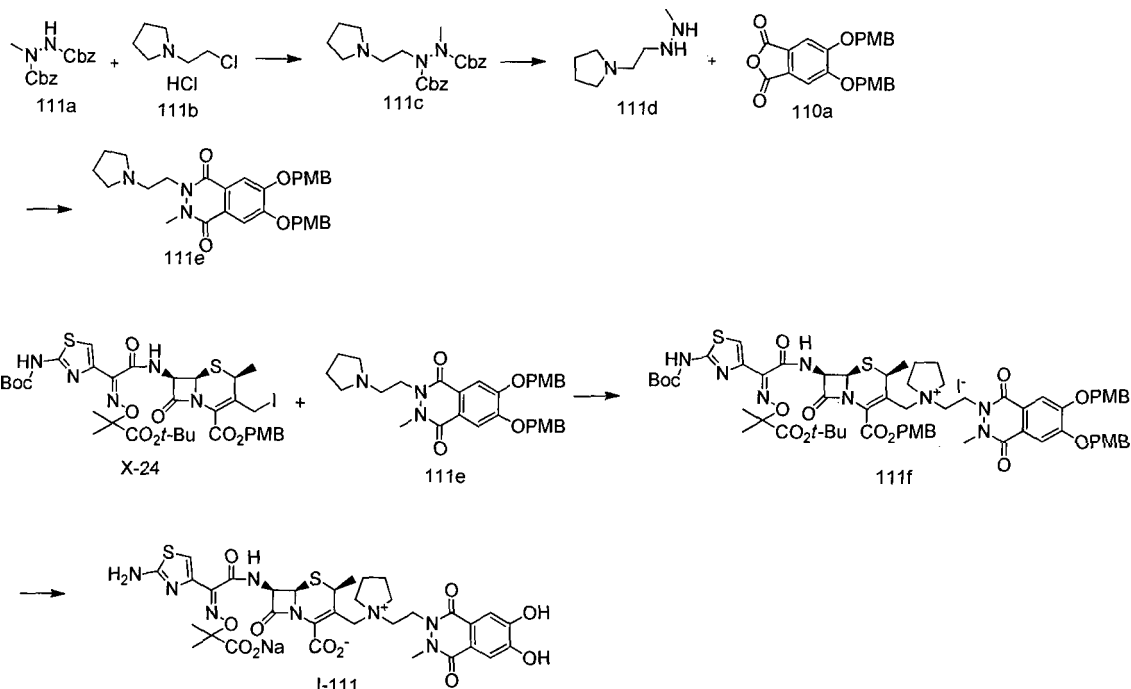
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,45 (1H, с), 7,14 (1H, с), 7,01 (1H, с), 5,83 (1H, д, J=4,6 Гц), 5,47 (1H, д, J=4,6 Гц), 4,34 (1H, д, J=14,6 Гц), 4,08 (1H, кв., J=6,9 Гц), 3,96-3,82 (3H, м), 3,74-3,47 (7H, м), 2,26 (4H, шир.с), 1,54 (3H, д, J=6,9 Гц), 1,51 (3H, с), 1,49 (3H, с).

Елементний аналіз: C₃₃H₃₇N₈O₁₁S₂Na(H₂O)_{5,8}

Розраховано: С, 43,40; Н, 5,36; N, 12,27; S, 7,02; Na, 2,52 (%)

Отримано: С, 43,21; Н, 5,29; N, 12,60; S, 6,97; Na, 2,65 (%)

Приклад 111: Синтез сполуки I-111



Стадія (1): Сполука 111a + Сполука 111b → Сполука 111c

Сполуку 111a (10,0 г, 31,8 ммоль) розчиняли в диметилформаміді (100 мл) і потім додавали гідрід натрію (3,05 г, 76,0 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хвилин. Потім послідовно додавали сполуку 111b (5,95 г, 35,0 ммоль) і йодид натрію (9,54 г, 63,6 ммоль). Суміш перемішували при 60°C впродовж 2 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водою, потім розділяли і промивали насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку етилацетатом (що містить 3 % триетиламіну). Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 111c (12,70 г, 97 %).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 7,39-7,24 (10H, м), 5,19-4,95 (4H, м), 3,83-3,67 (1H, м), 3,13 (1H, с), 3,07 (2H, с), 2,61-2,55 (1H, м), 2,45-2,36 (4H, м), 1,66-1,61 (4H, м).

Стадія (2): Сполука 111c → Сполука 111d

Сполуку 111c (12,70 г, 30,9 ммоль) розчиняли в метанолі (120 мл) і потім додавали 10 % Pd/C (2,54 г, 50 % вміст води). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню впродовж 2 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт, потім концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 111d (4,90 г, 111 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,94 (1H, т, J=6,8 Гц), 3,78 (1H, с), 2,96 (2H, т, J=6,8 Гц), 2,66-2,61 (3H, м), 2,58-2,52 (4H, м), 1,81-1,77 (4H, м).

Стадія (3): Сполука 111d + Сполука 110a → Сполука 111e

Сполуку 111d (1,50 г, 10,47 ммоль) розчиняли в етанолі (50 мл) і потім додавали сполуку 110a (4,40 г, 10,47 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 дня, потім кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 2 годин. Реакційну суміш випаровували. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю етилацетат (що містить 3 % триетиламіну)/метанол. The.....

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,73 (1H, с), 7,73 (1H, с), 7,40-7,38 (4H, м), 6,91-6,89 (4H, м), 5,21 (2H, с), 5,21 (2H, с), 4,30 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,81 (6H, с), 3,68 (3H, с), 2,73 (2H, т, J=7,3), 2,59-2,54 (4H, м), 1,74-1,71 (4H, м).

Стадія (4): Сполука X-24 + Сполука 111e → Сполука 111f → Сполука ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії (4) прикладу 107.

Отримана кількість: 444,5 мг (46 %)

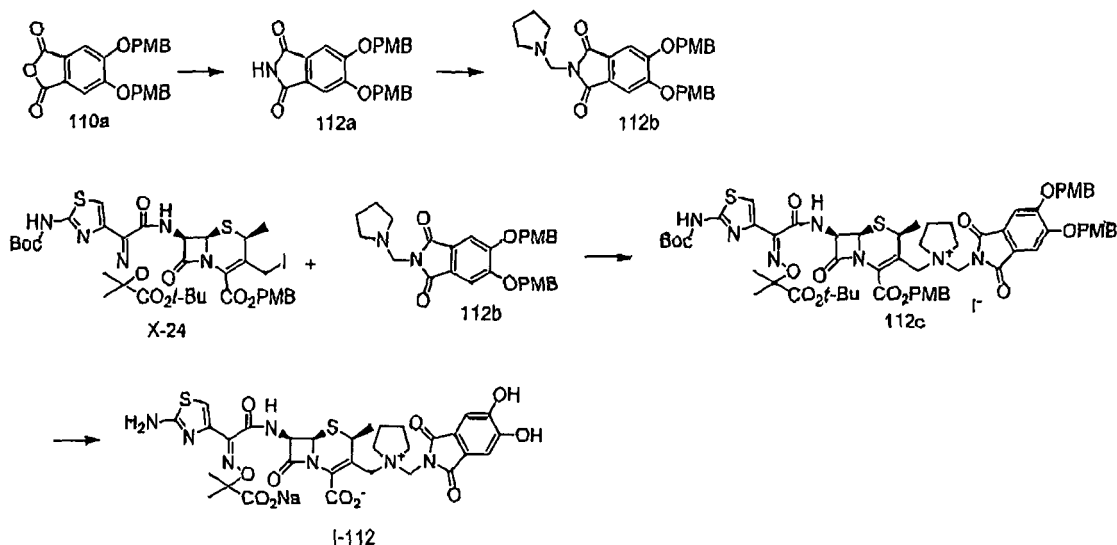
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,19 (1H, с), 7,14 (1H, с), 6,99 (1H, с), 5,81 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,48 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,12 (1H, д, J=14,1 Гц), 4,58 (2H, шир.с), 4,33 (1H, д, J=14,1 Гц), 4,11 (1H, кв., J=6,9 Гц), 3,84-3,51 (9H, м), 2,26 (4H, шир.с), 1,59 (3H, д, J=6,9 Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

Елементний аналіз: C₃₃H₃₇N₈O₁₁S₂Na(H₂O)₆

Розраховано: C, 43,23; H, 5,39; N, 12,22; S, 6,99; Na, 2,51 (%)

Отримано: C, 42,94; H, 5,30; N, 12,54; S, 6,85; Na, 2,64 (%)

Приклад 112: Синтез сполуки I-112



Стадія (1): Сполука 110а → Сполука 112а

Сполуку 110а (5,00 г, 11,89 ммоль) суспендували в диметилформаміді (25 мл) і потім послідовно додавали гексаметилдисилазан (24,93 мл, 119 ммоль) і метанол (0,48 мл, 11,89 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 дня, потім при 50°C впродовж 2 годин, при 80°C впродовж 2 годин. Реакційну суміш повільно додавали до водного розчину 1 моль/л хлористоводневої кислоти (240 мл) при 0°C. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали водою і діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки 112а (4,89 г, 98 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,35 (4H, д, J=8,6 Гц), 7,33 (2H, с), 6,91 (4H, д, J=8,6 Гц), 5,18 (4H, с), 3,82 (6H, с).

Стадія (2): Сполука 112а → Сполука 112b

Сполуку 112а (1,00 г, 2,38 ммоль) і параформальдегід (0,36 г, 11,92 ммоль) суспендували в диметилформаміді (10 мл) і потім додавали піролідін (0,99 мл, 11,92 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Потім додавали воду (20 мл). Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали водою з отриманням сполуки 112b (1,16 г, 97 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,37-7,34 (6H, м), 6,90 (4H, д, J=8,6 Гц), 5,18 (4H, с), 4,64 (2H, с), 3,82 (6H, с), 2,71-2,66 (4H, м), 1,74-1,70 (4H, м).

Стадія (3): Сполука X-24 + Сполука 112b → Сполука I-112

Сполуку X-24 (886 мг, 1,0 ммоль) і сполуку 112b (503 мг, 1,0 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії (4) прикладу 107.

Отримана кількість: 111,0 мг (9 %)

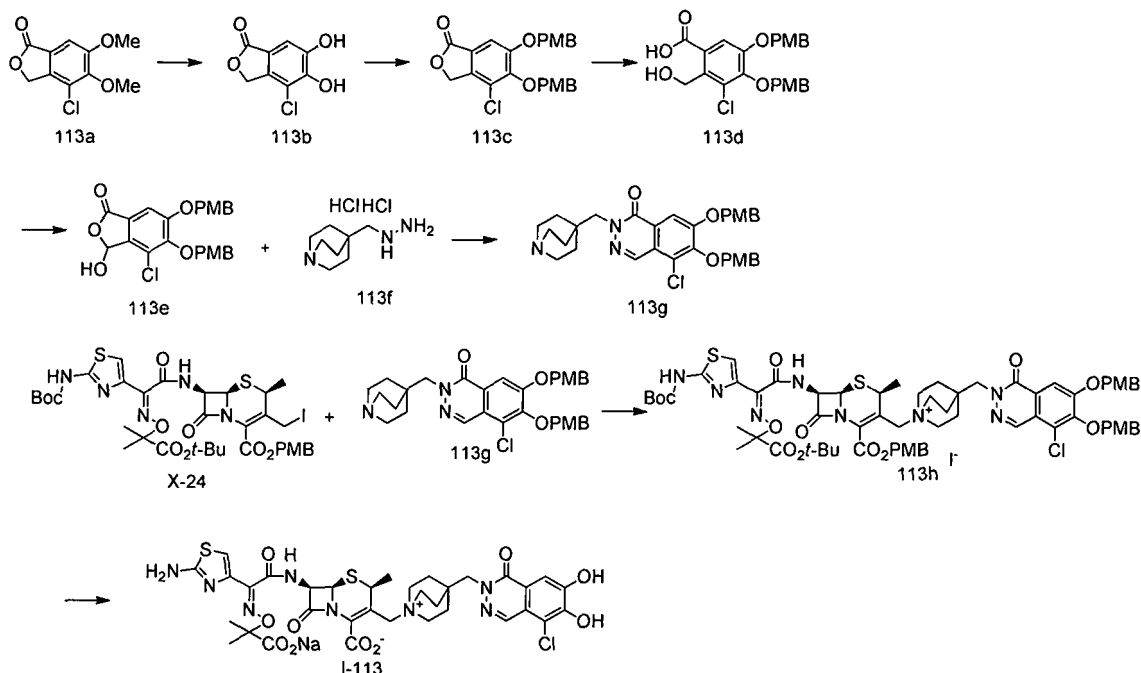
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,29 (2H, с), 7,01 (1H, с), 5,83 (1H, д, J=4,9 Гц), 5,48 (1H, д, J=4,9 Гц), 4,27 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,11 (1H, кв., J=7,2 Гц), 3,72 (1H, шир.с), 3,46-3,39 (3H, м), 3,28 (1H, т, J=7,2 Гц), 2,37-2,20 (4H, м), 2,00 (1H, т, J=7,2 Гц), 1,56 (3H, д, J=7,2 Гц), 1,52-1,49 (6H, м).

Елементний аналіз: C₃₁H₃₂N₇O₁₁S₂Na(H₂O)_{5,2}(NaHCO₃)_{0,2}

Розраховано: С, 42,77; Н, 4,90; N, 11,19; S, 7,32; Na, 3,15 (%)

Отримано: С, 42,49; Н, 4,85; N, 11,97; S, 7,87; Na, 3,14 (%)

Приклад 113: Синтез сполуки I-113



Стадія (1): Сполука 113a → Сполука 113b

Сполуку 113a (11,65 г, 51,0 ммоль) розчиняли в дихлорметані (100 мл) і потім додавали по краплях трибромід бору (25 г, 100 ммоль) і дихлорметановий розчин 1 моль/л триброміду бору (20 мл, 20 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли крижаною водою, потім екстрагували етилацетатом і промивали насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 113b (10,60 г, 104 %). Сполуку 113b використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 10,54 (2H, шир.с), 7,09 (1H, с), 5,22 (2H, с).

Стадія (2): Сполука 113b → Сполука 113c

Всю отриману кількість сполуки 113b на стадії (1) розчиняли в диметилацетаміді (110 мл) і потім послідовно додавали карбонат калію (21,9 г, 159 ммоль), п-метоксibenзил-хлорид (17,3 мл, 127 ммоль) і йодид натрію (7,92 г, 52,8 ммоль). Суміш перемішували при 50°C впродовж 1 години. Реакційну суміш виливали у воду. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали водою і діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки 113c (20,71 г, 89 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,39-7,36 (3H, м), 7,30 (2H, д, J=8,6 Гц), 6,94 (2H, д, J=8,6 Гц), 6,83 (2H, д, J=8,6 Гц), 5,18 (2H, с), 5,11 (2H, с), 5,09 (2H, с), 3,84 (3H, с), 3,80 (3H, с).

Стадія (3): Сполука 113c → Сполука 113d

Водний розчин 2 моль/л гідроксиду натрію (15 мл, 30 ммоль) додавали до розчину сполуки 113c (4,41 г, 10 ммоль) в тетрагідрофурани (5 мл) і метанолі (5 мл). Отриманий розчин перемішували при 70°C впродовж 1 години. До реакційної суміші додавали воду і водний розчин 2 моль/л хлористоводневої кислоти (18 мл) при 0°C. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали водою з отриманням сполуки 113d (5,33 г, 116 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,61 (1H, с), 7,37-7,32 (4H, м), 6,92 (2H, д, J=7,9 Гц), 6,83 (2H, д, J=7,4 Гц), 5,09 (2H, с), 5,04 (2H, с), 4,98 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,80 (3H, с).

Стадія (4): Сполука 113d → Сполука 113e

Всю отриману кількість сполуки 113d (5,33 г, 10 ммоль) суспендували в ацетоні (50 мл) і потім додавали реагент Джонса (2,67 моль/л, 7,5 мл, 20 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою, потім додавали бісульфіт натрію при 0°C. Суміш випаровували для видалення ацетону, потім осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали водою і діізопропіловим ефіром з отриманням сполуки 113e (3,75 г, 82 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,39-7,37 (3H, м), 7,31 (2H, д, J=8,3 Гц), 6,94 (2H, д, J=8,4 Гц), 6,83 (2H, д, J=8,3 Гц), 5,18 (1H, с), 5,11-5,07 (4H, м), 3,84 (3H, с), 3,80 (3H, с).

Стадія (5): Сполука 113e + Сполука 113f → Сполука 113g

Сполуку 113e (777 мг, 3,40 ммоль) розчиняли в диметилацетаміді (30 мл) і потім додавали ацетат натрію (1,40 г, 17,0 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин.

Потім додавали сполуку 113f (3,11 г, 6,81 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, потім при 70°C впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водним розчином гідроксиду натрію, потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом натрію. Сульфат натрію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю етилацетат (10 % триетиламін)/метанол (10 % триетиламін). Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 113g (553 мг, 12 %).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,37 (1H, c), 7,84 (1H, c), 7,49 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,3 Гц), 7,01 (2H, д, J=8,3 Гц), 6,86 (2H, д, J=8,3 Гц), 5,33 (2H, c), 5,09 (2H, c), 3,96 (2H, c), 3,79 (3H, c), 3,74 (3H, c), 2,71 (6H, шир.с), 1,39 (6H, шир.с).

Стадія (6): Сполука X-24 + Сполука 113g → Сполука 113h → Сполука I-113

Сполуку X-24 (886 мг, 1,0 ммоль) і сполуку 113g (553 мг, 960 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії (4) прикладу 107.

Отримана кількість: 547,4 мг (58 %)

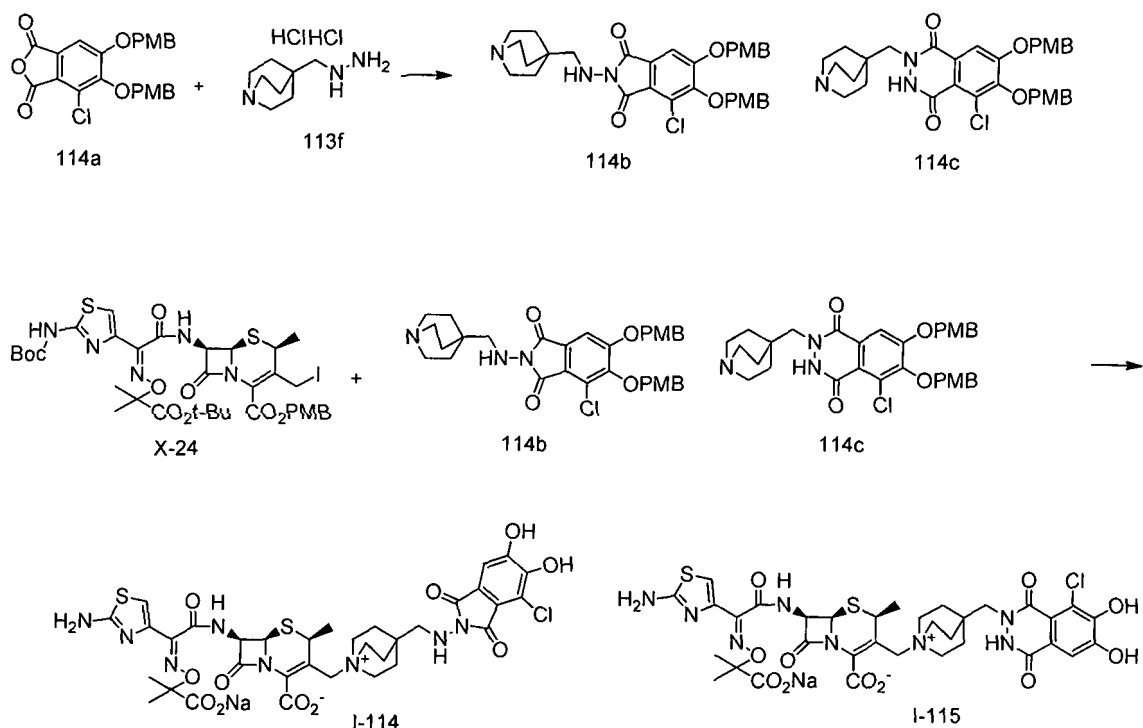
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 8,38 (1H, c), 7,37 (1H, c), 6,99 (1H, c), 5,83 (1H, д, J=4,9 Гц), 5,43 (1H, д, J=4,9 Гц), 4,61 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,17 (2H, c), 4,09-4,02 (2H, м), 3,55-3,38 (6H, м), 1,99 (6H, c), 1,54 (3H, д, J=7,2 Гц), 1,51 (3H, c), 1,50 (3H, c).

Елементний аналіз: C₃₄H₃₆ClN₈O₁₀S₂Na(H₂O)₅(NaHCO₃)_{0,4}

Розраховано: C, 42,91; H, 4,86; N, 11,64; S, 6,66; Na, 3,34 (%)

Отримано: C, 42,74; H, 4,97; N, 12,01; S, 6,81; Na, 3,33 (%)

Приклад 114 і 115: Синтез сполуки I-114 і I-115



Стадія (1): Сполука 114a + Сполука 113f → Сполука 114b

Сполуку 113f (311 мг, 1,36 ммоль) і ацетат натрію (559 мг, 6,82 ммоль) суспендували в тетрагідрофурані (6 мл) і потім додавали суспензію сполуки 114a (0,62 г, 1,36 ммоль) в тетрагідрофурані (6 мл) при -20°C. Суміш перемішували при -20°C впродовж 1 години. Потім додавали оцтову кислоту (0,39 мл, 6,82 ммоль). Суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником впродовж 1 дня. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водним розчином гідроксиду натрію, потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом натрію. Сульфат натрію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали діізопропіловим ефіром з отриманням суміші сполуки 114b і 114c (206 мг, 26 %). Суміш використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

MS (m+1) = 592

Стадія (2): Сполука X-24 + Сполука 114b і 114c → Сполука I-114 і I-115

Сполуку X-24 (354 мг, 0,4 ммоль) і сполуку 114b і 114c (206 мг, 0,35 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії (4) прикладу 107.

Отримана кількість: Сполука I-114 (165,6 мг, 45 %), сполука I-115 (16,6 мг, 5,5 %)

Сполука I-114

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,10 (1H, c), 7,01 (1H, c), 5,85 (1H, д, $J=4,6$ Гц), 5,45 (1H, д, $J=4,6$ Гц), 4,63 (1H, д, $J=13,9$ Гц), 4,12-4,05 (2H, м), 3,59-3,41 (6H, м), 2,98 (2H, c), 1,97 (6H, т, $J=7,2$ Гц), 1,57 (3H, д, $J=6,9$ Гц), 1,52 (3H, c), 1,51 (3H, c).

Елементний аналіз: $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{ClN}_8\text{O}_{11}\text{S}_2\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6,2(\text{NaHCO}_3)_0,5$

Розраховано: C, 41,07; H, 4,89; Cl, 3,51; N, 11,11; S, 6,36; Na, 3,42 (%)

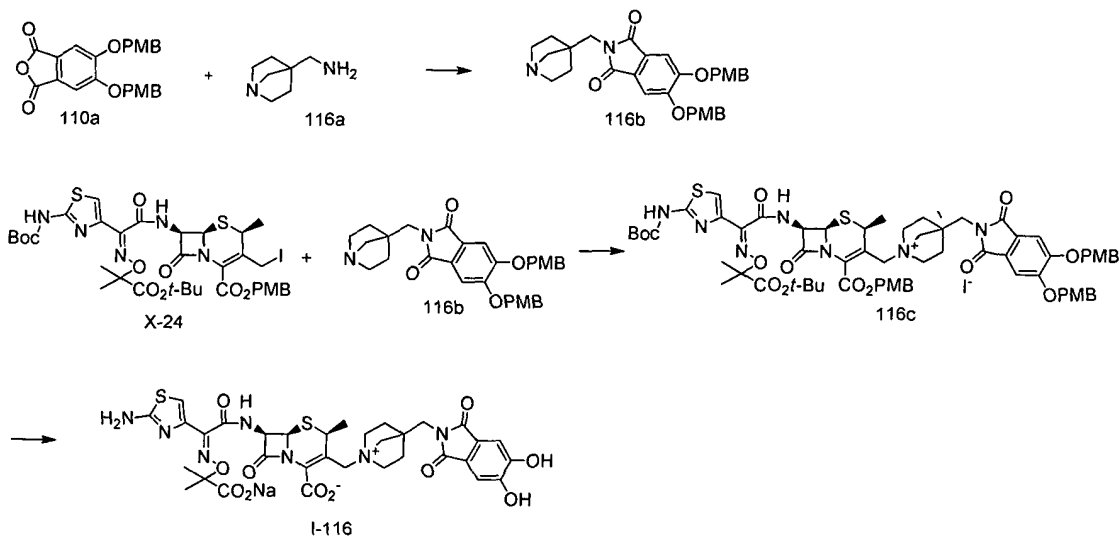
Отримано: C, 40,68; H, 4,96; Cl, 3,53; N, 11,52; S, 6,41; Na, 3,32 (%)

Сполука I-115

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,33 (1H, c), 6,92 (1H, c), 5,76 (1H, д, $J=4,4$ Гц), 5,36 (1H, д, $J=4,4$ Гц), 4,55 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 3,99-3,91 (4H, м), 3,50-3,32 (6H, м), 1,96-1,92 (6H, м), 1,48-1,43 (9H, м).

MS ($m+1$) = 833

Приклад 116: Синтез сполуки I-116



Стадія (1): Сполука 110a + Сполука 116a → Сполука 116b

Сполуку 110a (1,26 г, 3,0 ммоль) і сполуку 116a (379 мг, 3,0 ммоль) використовували для синтезу сполуки 116b таким самим методом, як в довідковому прикладі 5.

Отримана кількість: 1,35 г (85 %)

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,49 (2H, c), 7,38 (4H, д, $J=8,7$ Гц), 6,95 (4H, д, $J=8,7$ Гц), 5,24 (4H, c), 3,82 (2H, c), 3,75 (6H, c), 2,74-2,68 (2H, м), 2,44-2,38 (2H, м), 2,11 (2H, c), 1,50-1,44 (2H, м), 1,14-1,08 (2H, м).

Стадія (2): Сполука X-24 + Сполука 116b → Сполука 116c → Сполука I-116

Сполуку X-24 (886 мг, 1,0 ммоль) і сполуку 116b (529 мг, 1,0 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії (4) прикладу 107.

Отримана кількість: 568,0 мг (62 %)

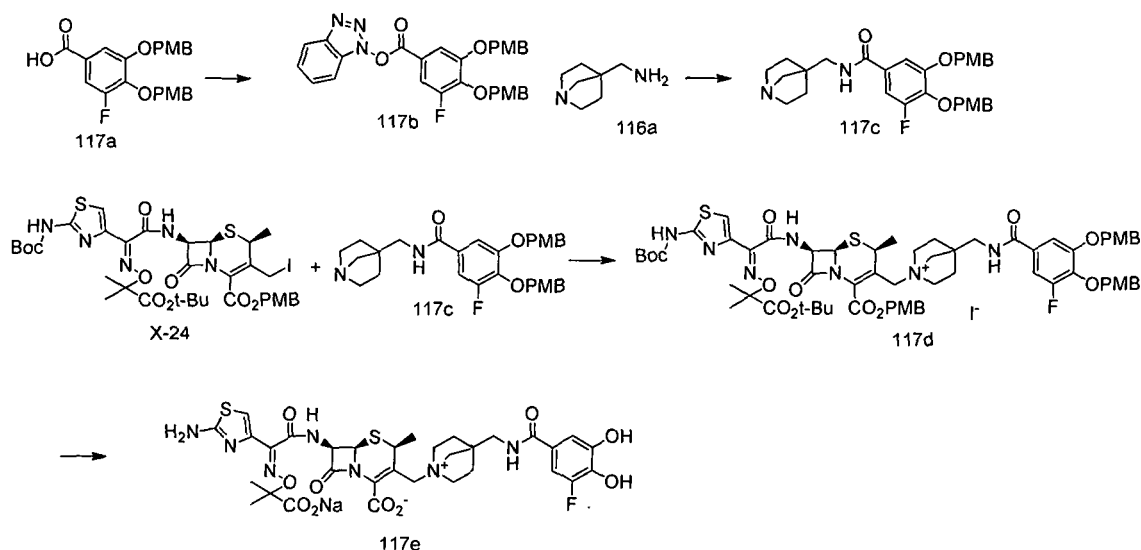
^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,21 (2H, c), 7,00 (1H, c), 5,79 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 5,40 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 4,23 (1H, д, $J=14,6$ Гц), 4,06 (1H, кв., $J=7,2$ Гц), 3,91 (2H, c), 3,70-3,47 (4H, м), 3,43 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 3,33 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 2,23-2,13 (2H, м), 2,00-1,92 (2H, м), 1,55 (3H, д, $J=7,2$ Гц), 1,52 (3H, c), 1,50 (3H, c).

Елементний аналіз: $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_{11}\text{S}_2\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6,3$

Розраховано: C, 43,78; H, 5,19; N, 10,83; S, 7,08; Na, 2,54 (%)

Отримано: C, 43,76; H, 5,19; N, 10,87; S, 7,02; Na, 2,59 (%)

Приклад 117: Синтез сполуки I-117



Стадія (1): Сполука 117а → Сполука 117b

Сполуку 117а (1,24 г, 3,0 ммоль) і 1-гідроксибензотриазол (446 мг, 3,3 ммоль) розчиняли в дихлорметані (15 мл) і потім додавали 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (690 мг, 3,6 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і водним розчином хлористоводневої кислоти, потім розділяли і промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 117b (1,72 г, 108 %).

Сполуку 117b використовували без очищення в наступній реакції.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,11 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,68-7,62 (2H, м), 7,58-7,54 (1H, м), 7,47-7,44 (2H, м), 7,36 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,93 (2H, д, J=8,5 Гц), 6,85 (2H, д, J=8,5 Гц), 5,23 (2H, с), 5,12 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,81 (3H, с).

Стадія (2): Сполука 117b + Сполука 116а → Сполука 117c

Сполуку 117b (1,59 г, 3,0 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл) і потім додавали сполуку 116а (379 мг, 3,0 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і водним розчином гідроксиду натрію, потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом натрію. Сульфат натрію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку сумішшю етилацетат (10 % триетиламін)/метанол (10 % триетиламін). Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 117b (1,54 г, 99 %).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,53 (1H, т, J=5,9 Гц), 7,48 (1H, с), 7,43 (2H, д, J=8,0 Гц), 7,33 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,25 (2H, д, J=8,0 Гц), 6,98 (2H, д, J=8,0 Гц), 6,85 (2H, д, J=8,0 Гц), 5,14 (2H, с), 5,01 (2H, с), 3,78 (3H, с), 3,73 (3H, с), 3,58 (2H, д, J=5,9 Гц), 2,83-2,76 (2H, м), 2,20 (2H, с), 1,58-1,52 (2H, м), 1,21-1,15 (2H, м).

Стадія (3): Сполука X-24 + Сполука 117c → Сполука 117d → Сполука I-117

Сполуку X-24 (886 мг, 1,0 ммоль) і сполуку 117c (521 мг, 1,0 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії (4) прикладу 107.

Отримана кількість: 202,3 мг (22 %)

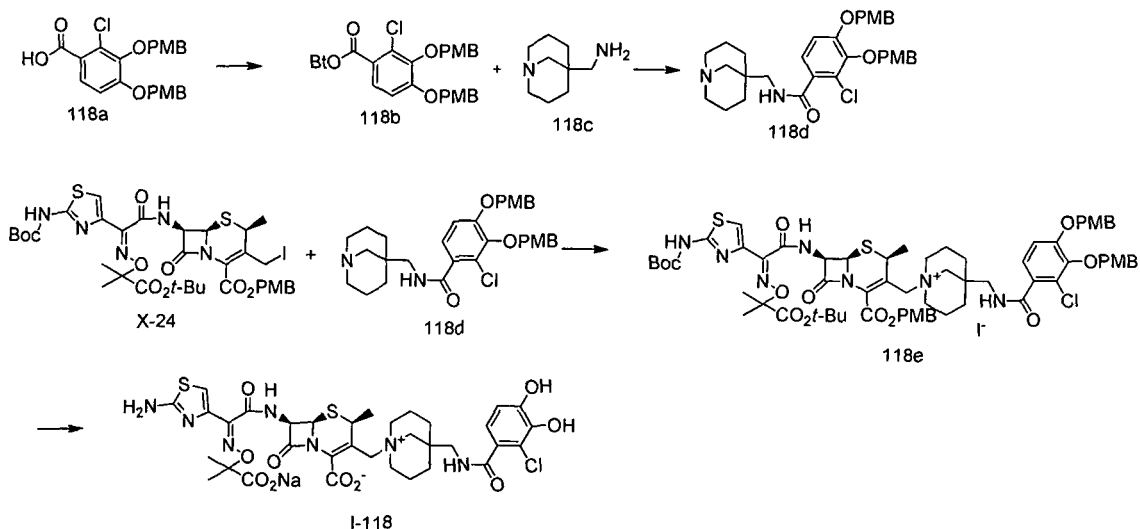
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,17 (1H, д, J=11,0 Гц), 7,13 (1H, с), 7,00 (1H, с), 5,79 (1H, д, J=4,0 Гц), 5,41 (1H, д, J=4,0 Гц), 4,89 (1H, д, J=14,7 Гц), 4,25 (1H, д, J=14,2 Гц), 4,05 (1H, кв., J=7,2 Гц), 3,69-3,56 (6H, м), 3,40 (1H, д, J=8,4 Гц), 3,31 (1H, д, J=8,4 Гц), 2,25-2,17 (2H, м), 1,99-1,93 (2H, м), 1,55 (3H, д, J=7,2 Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

Елементний аналіз: C₃₂H₃₅FN₇O₁₀S₂Na(H₂O)₆,7(NaHCO₃)₀,1

Розраховано: С, 42,23; Н, 5,36; F, 2,08; N, 10,74; S, 7,02; Na, 2,77 (%)

Отримано: С, 42,17; Н, 5,21; F, 2,02; N, 10,91; S, 7,06; Na, 2,77 (%)

Приклад 118: Синтез сполуки I-118



Стадія (1): Сполука 118a \rightarrow Сполука 118b + Сполука 118c \rightarrow Сполука 118d

Сполуку 118a використовували для синтезу сполуки 118b таким самим методом, як на стадії (1) прикладу 117.

Сполуку 118a (1,67 г, 3,1 ммоль) і сполуку 118b (472 мг, 3,1 ммоль) використовували для синтезу сполуки 118c таким самим методом, як на стадії (2) прикладу 117.

Отримана кількість: 1,36 г (79 %)

^1H -ЯМР (DMSO- D_6) δ : 8,23 (1H, т, $J=6,2$ Гц), 7,43 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,33 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,18 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,12 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 6,97 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 6,88 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 5,15 (2H, с), 4,88 (2H, с), 3,77 (3H, с), 3,75 (3H, с), 2,97-2,84 (6H, м), 2,60 (2H, с), 2,03-1,90 (2H, м), 1,68-1,53 (4H, м), 1,46-1,39 (2H, м).

Стадія (2): Сполука X-24 + Сполука 118d \rightarrow Сполука 118e \rightarrow Сполука I-118

Сполуку X-24 (886 мг, 1,0 ммоль) і сполуку 118d (565 мг, 1,0 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії (4) прикладу 107.

Отримана кількість: 579,6 мг (61 %)

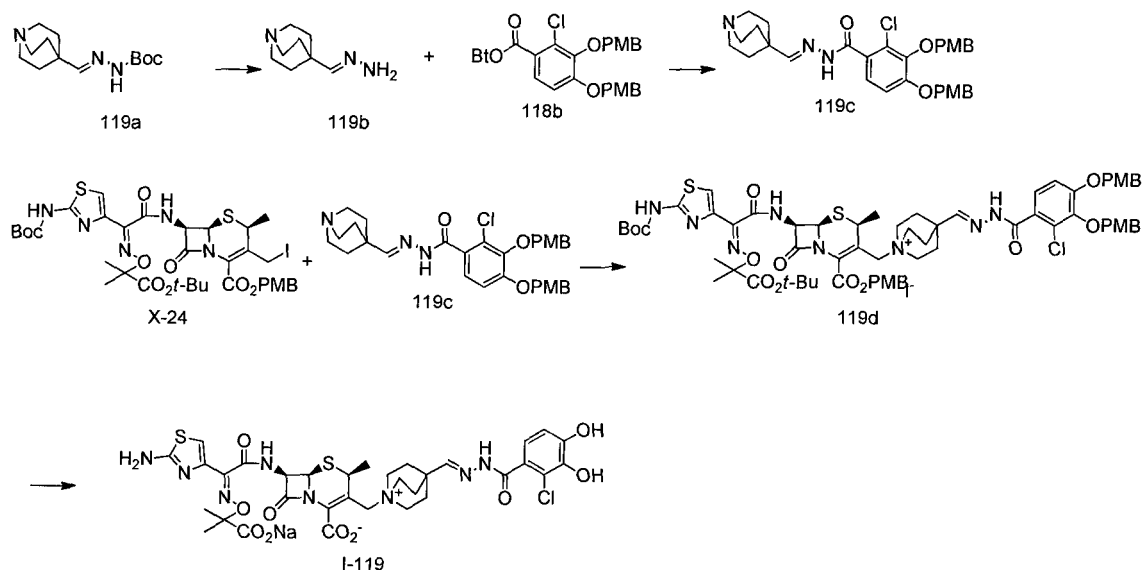
^1H -ЯМР (D_2O) δ : 6,96 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 6,94 (1H, с), 6,90 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 5,80 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,43 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 4,13 (1H, д, $J=14,1$ Гц), 3,98 (1H, кв., $J=7,2$ Гц), 3,76-3,71 (1H, м), 3,50-3,13 (7H, м), 2,56-2,44 (2H, м), 2,02-1,95 (2H, м), 1,88-1,69 (4H, м), 1,55 (3H, д, $J=7,2$ Гц), 1,50 (3H, с), 1,48 (3H, с).

Елементний аналіз: $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{ClIN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_{6,4}$

Розраховано: С, 43,28; Н, 5,53; Cl, 3,76; N, 10,39; S, 6,80; Na, 2,44 (%)

Отримано: С, 43,17; Н, 5,41; Cl, 3,69; N, 10,57; S, 6,85; Na, 2,47 (%)

Приклад 119: Синтез сполуки I-119



Стадія (1): Сполука 119a \rightarrow Сполука 119b

Сполуку 119a (2,53 г, 10,0 ммоль) розчиняли в метанолі (12,5 мл) і потім додавали діоксаний

розчин 4 моль/л хлористоводневої кислоти (12,5 мл, 50 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин, потім реакційну суміш випаровували. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали сумішшю етилацетат/метанол (1/1) і етилацетатом. Осаджену тверду речовину суспендували в метанолі (25 мл) і потім додавали гідроксид натрію (1,20 г, 30 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин, потім додавали шматочок сухого льоду. Суміш фільтрували, потім фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 119b (2,67 г, 174 %). Суміш використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

MS (m+1) = 154

Стадія (2): Сполука 119b + Сполука 118b → Сполука 119c

Сполуку 118a (1,09 г, 2,0 ммоль) і сполуку 119b (538 мг, 2,0 ммоль) використовували для синтезу сполуки 119c таким самим методом, як на стадії (2) прикладу 117.

Отримана кількість: 0,47 г (42 %)

MS (m+1) = 564

Стадія (3): Сполука X-24 + Сполука 119c → Сполука 119d → Сполука I-119

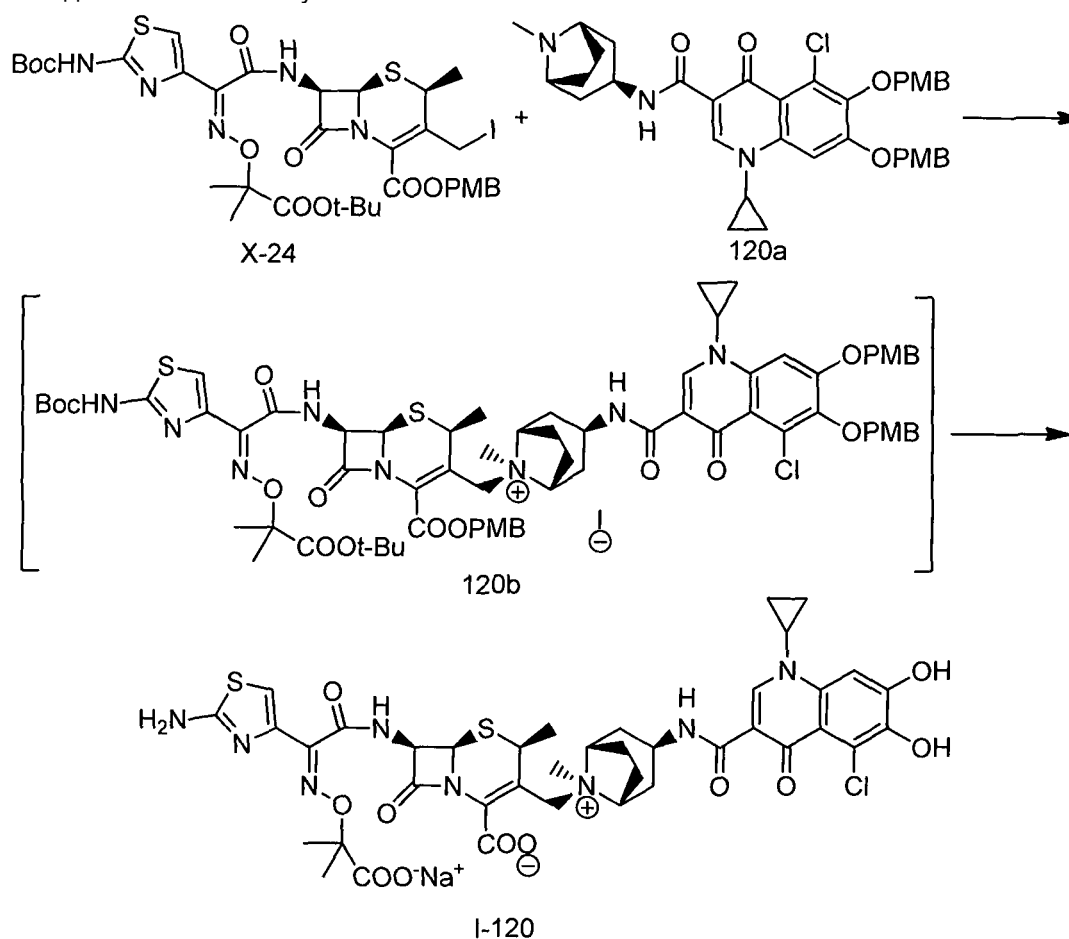
Сполуку X-24 (722 мг, 0,82 ммоль) і сполуку 119c (460 мг, 0,82 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії (4) прикладу 107.

Отримана кількість: 13 мг (1,7 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,58 (1H, c), 7,01 (1H, c), 6,75 (3H, c), 5,85 (1H, c), 5,46 (1H, д, J=5,3 Гц), 4,14-4,10 (4H, м), 3,62-3,55 (8H, м), 2,18 (6H, шир.с), 1,60-1,51 (9H, м).

MS (m+1) = 783

Приклад 120: Синтез сполуки I-130



Стадія (1): Сполука X-24 + Сполука 120a → Сполука 120b → Сполука I-120

Розчин сполуки 120a (658 мг, 1,0 ммоль) в диметилформаміді (2,0 мл) охолоджували льодом. Потім реакційну посудину піддавали дегазації при зниженому тиску і додавали сполуку X-24 (886 мг, 1,0 ммоль). Після перемішування при 0°C впродовж 6 годин, реакційну суміш повільно додавали до 5 % водного розчину хлориду натрію і водного розчину гідросульфїту натрію, охолоджених льодом. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали водою і суспендували у воді. Суспензію ліофілізували з отриманням сполуки 120b у вигляді коричневої твердої речовини. Отриману сполуку 120b використовували без очищення в наступній реакції.

Всю отриману кількість сполуки 120b розчиняли в дихлорметані (10 мл), і розчин охолоджували до -40°C. Потім послідовно додавали анізол (1,09 мл, 10 ммоль) і розчин 2 моль/л хлориду алюмінію (5,0 мл, 10 ммоль) в нітродметані. Рідину перемішували при 0°C впродовж 30 хвилин. До реакційної рідини додавали діізопропіловий ефір і невелику кількість води, і отриману суміш перемішували для утворення осаду. Надосадову рідину видаляли декантацією. До нерозчинної речовини, що прилипає до стінок посудини, додавали розбавлений водний розчин хлористоводневої кислоти і ацетонітрил. Отриману суміш перемішували до повного розчинення речовини. Потім додавали діізопропіловий ефір, і водну фазу відділяли і збирали. Органічну фазу знову піддавали екстракції водою, і потім усі отримані водні фази об'єднували одну з одною. Додавали до них смоли HP20-SS. Потім відганяли ацетонітрил при зниженому тиску. Отриману рідку суміш очищали колонковою хроматографією на октадецилсиліл-зв'язаному силікагелі. Фракцію, що містить необхідну сполуку, додавали водний розчин 0,2 моль/л гідроксиду натрію до тих пір, поки значення pH не досягало 6,0, і додавали шматочок сухого льоду. Отриманий розчин концентрували при зниженому тиску і потім ліофілізували з отриманням сполуки I-120 у вигляді жовтого порошку.

Отримана кількість: 534 мг (58 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,06 (2H, c), 1,29 (2H, д, J=6,65 Гц), 1,51 (3H, c), 1,53 (3H, c), 1,59 (3H, д, J=6,78 Гц), 2,06 (2H, т, J=13,55 Гц), 2,44-2,83 (5H, м), 3,13 (3H, c), 3,44 (1H, c), 4,01-4,22 (5H, м), 5,47 (1H, д, J=4,77 Гц), 5,83 (1H, д, J=4,77 Гц), 7,00 (1H, c), 7,23 (1H, c), 8,34 (1H, c).

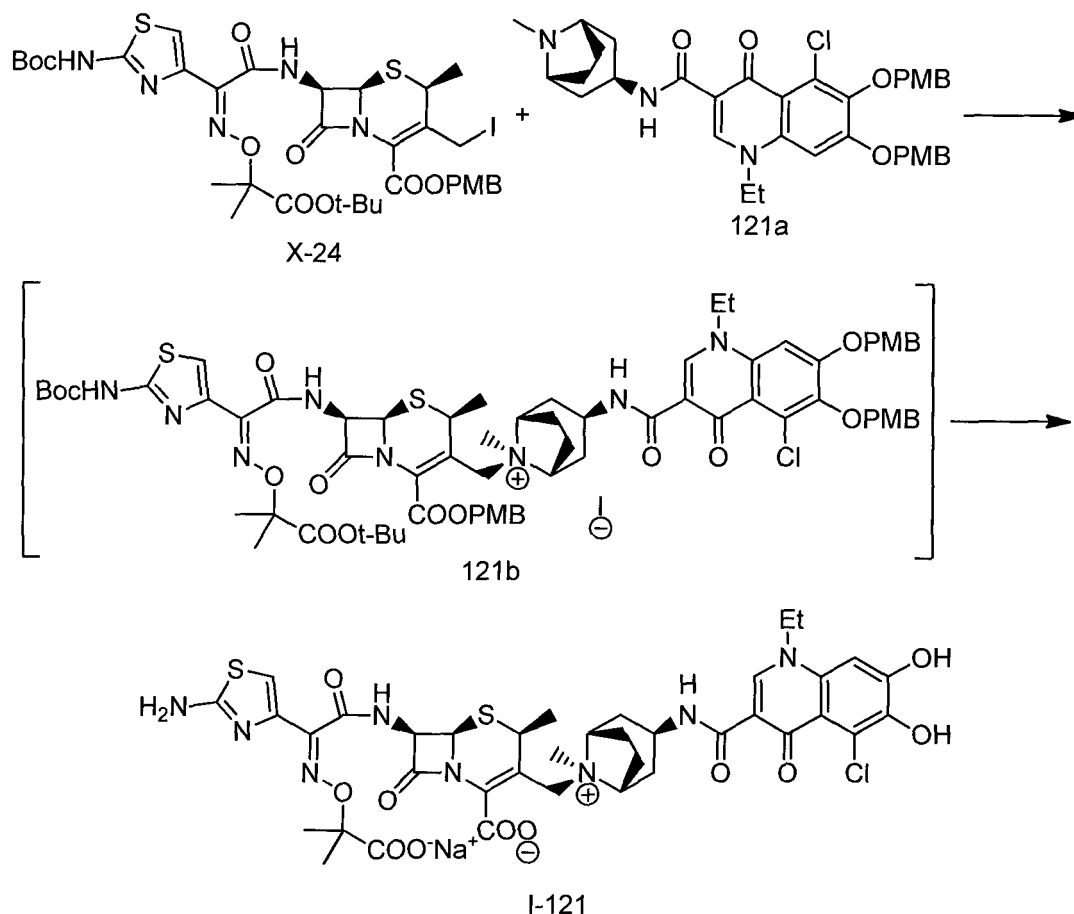
Елементний аналіз: C₃₉H₄₂ClN₈O₁₁S₂Na·7,0H₂O·0,1NaHCO₃

Розраховано: C, 44,48; H, 5,36; Cl, 3,36; N, 10,61; S, 6,07; Na, 2,40 (%)

Отримано: C, 44,18; H, 5,34; Cl, 3,27; N, 10,91; S, 6,27; Na, 2,43 (%)

MS (m+1) = 899,38

Приклад 121: Синтез сполуки I-121



Стадія (1): Сполука X-24 + Сполука 121a → Сполука 121b → Сполука I-121

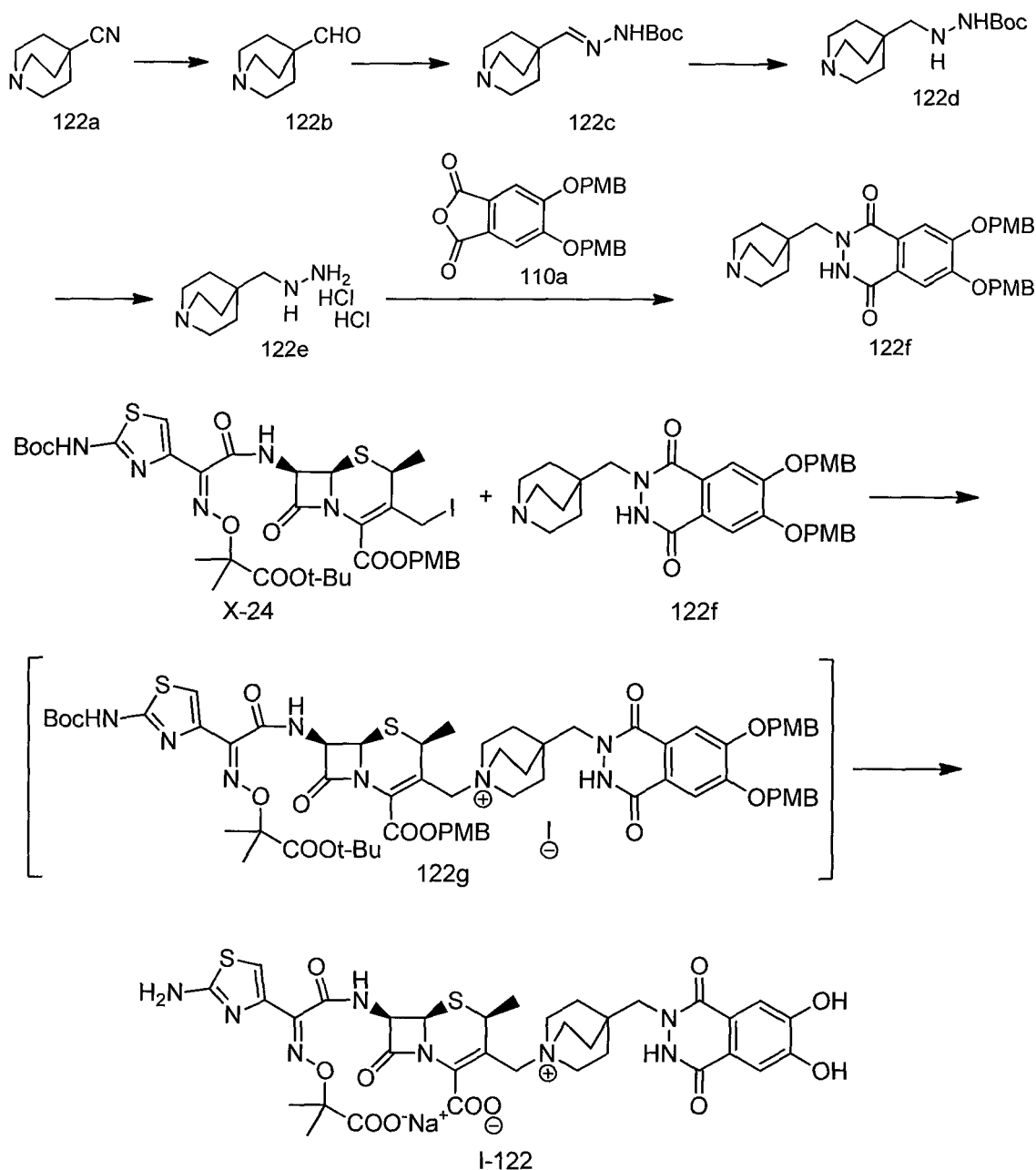
Із сполуки X-24 (886 мг, 1,0 ммоль) і сполуки 121a (646 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-121 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 120.

Отримана кількість: 127 мг (14 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,41 (3H, т, J=6,90 Гц), 1,51 (3H, c), 1,53 (3H, c), 1,59 (3H, д, J=6,90 Гц), 2,07-2,14 (2H, м), 2,45-2,87 (6H, м), 3,13 (3H, c), 4,00-4,29 (8H, м), 5,47 (1H, д, J=4,77 Гц), 5,83 (1H, д, J=4,77 Гц), 6,79 (1H, c), 7,01 (1H, c), 8,44 (1H, c).

MS (m+1) = 887,32

Приклад 122: Синтез сполуки I-122



Стадія (1): Сполука 122a \rightarrow Сполука 122b \rightarrow Сполука 122c

Розчин сполуки 122a (22,84 г, 168 ммоль) в толуолі (114 мл) охолоджували до -78°C і додавали по краплях розчин 1 моль/л DIBAL (335 мл, 335 ммоль) в толуолі впродовж 50 хвилин. Після перемішування при -78°C впродовж 50 хвилин, реакційну суміш підігрівали до 0°C і додавали до неї по краплях воду (13,4 мл), 15 % водний розчин гідроксиду натрію (13,4 мл) і воду (33,5 мл) при 0°C . Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин, додавали метанол (114 мл) і третбутилгідазин-карбоксилат (26,6 г, 201 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі, нерозчинну речовину видаляли фільтрацією і потім концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті і додавали насичений водний розчин лимонної кислоти до тих пір, поки значення pH не досягало 4,0. Водну фазу відділяли і додавали водний розчин 8 моль/л гідроксиду натрію до тих пір, поки значення pH не досягало 12,0, потім двічі екстрагували хлороформом. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували при зниженому тиску. Додавали діізопропіловий ефір для осадження твердої речовини. Тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 122c у вигляді білої твердої речовини.

Отримана кількість: 28,7 г (68 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,49 (9H, c), 1,60 (6H, т, $J=7,72$ Гц), 2,91 (6H, т, $J=7,72$ Гц), 6,92 (1H, c), 7,56 (1H,

с).

Стадія (2): Сполука 122с → Сполука 122d → Сполука 122е

Розчин сполуки 122с (28,7 г, 113 ммоль) в метанолі (144 мл) охолоджували льодом і додавали ціаноборгідрид натрію (14,24 г, 227 ммоль) і потім додавали водний розчин 2 моль/л хлористоводневої кислоти до тих пір, поки значення рН не досягало 4,0. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1,5 годин, додавали водний розчин 8 моль/л гідроксиду натрію до тих пір, поки значення рН не досягало 12,0 при 0°C і потім концентрували, потім двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і потім сушили над безводним сульфатом натрію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували і сушили при зниженому тиску з отриманням сполуки 122d у вигляді помаранчевої олії. Отриману сполуку 122d використовували без очищення в наступній реакції.

Всю отриману кількість сполуки 122d розчиняли в метанолі (144 мл), і розчин охолоджували льодом. Повільно додавали розчин 4 моль/л хлористоводневої кислоти (141 мл, 565 ммоль) в 1,4-діоксані. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Додавали розчин 50 % метанол/етилацетат для осадження твердої речовини. Тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 122е у вигляді білої твердої речовини.

Отримана кількість: 24,6 г (95 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,90 (6H, т, J=7,97 Гц), 2,99 (2H, с), 3,39 (6H, т, J=7,97 Гц).

Стадія (3): Сполука 122е + Сполука 110а → Сполука 122f

До суспензії сполуки 122е (17,6 г, 77 ммоль) в 1,4-діоксані (144 мл) додавали ацетат натрію (31,6 г, 385 ммоль) і сполуку 110а (38,8 г, 92 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 години, додавали оцтову кислоту (22,02 мл, 385 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі, перемішували при 70°C впродовж 1,5 годин. Потім додавали водний розчин 2 моль/л гідроксиду натрію до тих пір, поки значення рН не досягало 12,0 при 0°C, потім екстрагували двічі етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і потім сушили над безводним сульфатом натрію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували при зниженому тиску. Додавали 5 % триетиламін і розчин метанолу в етилацетаті для осадження твердої речовини. Тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 122f у вигляді білої твердої речовини.

Отримана кількість: 30,96 г (72 %)

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 1,40 (6H, т, J=7,47 Гц), 2,64 (6H, т, J=7,47 Гц), 3,59 (2H, с), 3,75 (6H, с), 5,11 (2H, с)", 5,12 (2H, с), 6,94 (4H, д, J=8,28 Гц), 7,38 (4H, д, J=8,28 Гц), 7,52 (2H, с).

Стадія (4): Сполука X-24 + Сполука 122f → Сполука 122g → Сполука I-122

Із сполуки X-24 (10,0 г, 11,3 ммоль) і сполуки 122f (6,31 г, 11,3 ммоль) отримували сполуку I-122 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 120.

Отримана кількість: 3,68 г (40 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,50 (3H, с), 1,51 (3H, с), 1,53 (3H, д, J=7,53 Гц), 2,00 (6H, т, J=7,22 Гц), 3,38-3,55 (6H, м), 3,97-4,06 (4H, м), 4,61 (1H, д, J=14,43 Гц), 5,42 (1H, д, J=4,77 Гц), 5,83 (1H, д, J=4,77 Гц), 6,97 (1H, с), 7,24 (1H, с), 7,39 (1H, с).

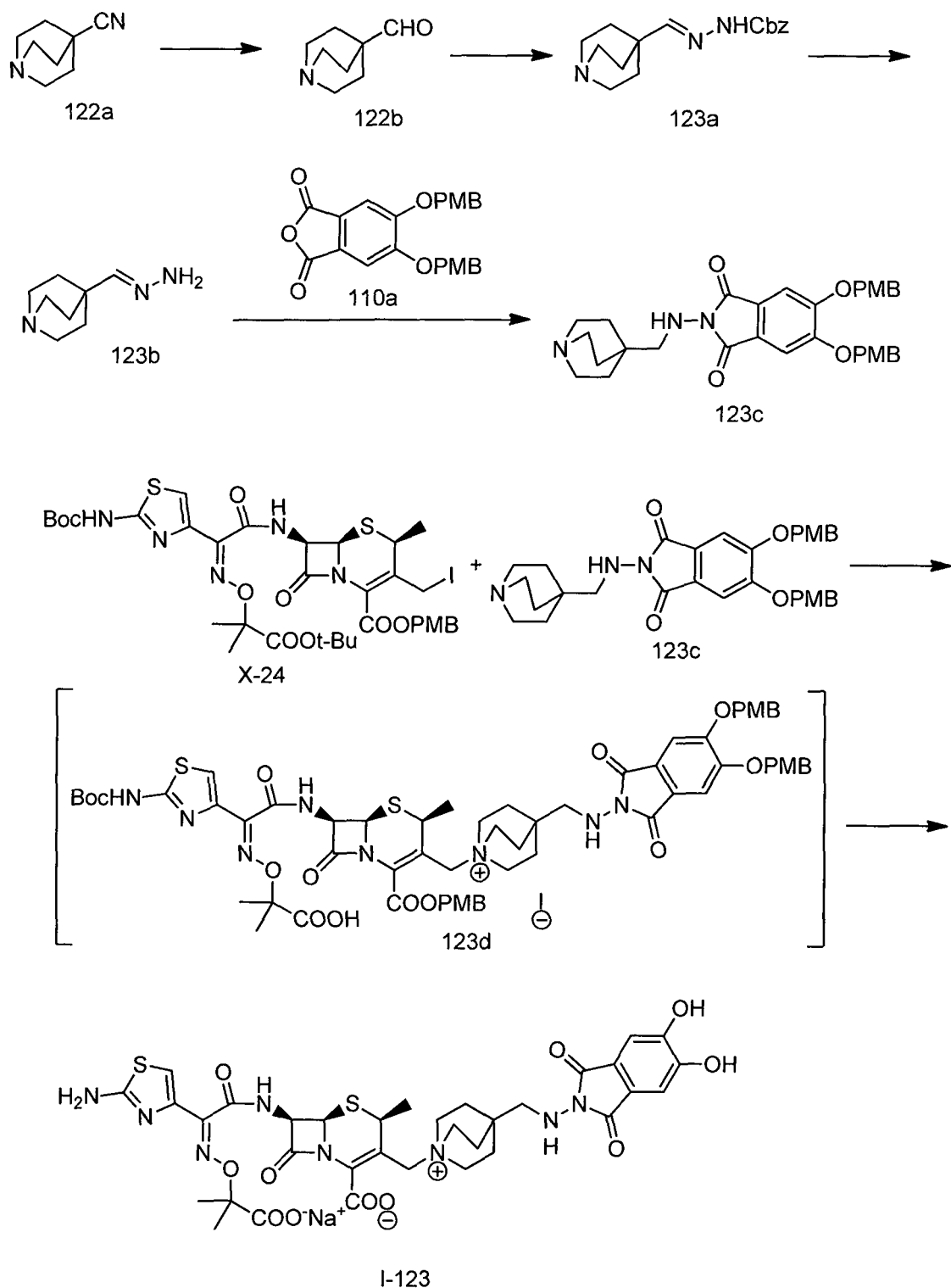
Елементний аналіз: C₃₃H₃₇N₈O₁₁S₂Na_{1,2}·5,9H₂O

Розраховано: С, 43,83; Н, 5,28; N, 12,03; S, 6,88; Na, 2,96 (%)

Отримано: С, 43,74; Н, 5,35; N, 12,27; S, 7,03; Na, 2,86 (%)

MS (m+1) = 799,23

Приклад 123: Синтез сполуки I-123



Стадія (1): Сполука 122a \rightarrow Сполука 122b \rightarrow Сполука 123a

Із сполуки 122a (10,0 г, 73,4 ммоль) і бензилгідазин-карбоксилату (21,96 г, 132 ммоль) отримували сполуку 123a у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як на стадії (1) прикладу 122.

Отримана кількість: 14,02 г (66 %)

^1H -ЯМР (DMSO- D_6) δ : 1,44 (6H, т, J=7,58 Гц), 2,74 (6H, т, J=7,58 Гц), 5,04 (2H, с), 7,09 (1H, с), 7,31-7,40 (6H, м).

Стадія (2): Сполука 123a \rightarrow Сполука 123b

У розчин сполуки 123a (11,49 г, 40 ммоль) в метанолі (180 мл) додавали 5 % паладію на вугіллі (3,6 г, 1,7 ммоль). Після перемішування в атмосфері водню (1 атм) при кімнатній температурі впродовж 2 годин, нерозчинну речовину видаляли фільтрацією. Концентрували і сушили при

зниженому тиску з отриманням сполуки 123b у вигляді білої твердої речовини.

Отримана кількість: 5,97 г (97 %)

^1H -ЯМР (DMSO- D_6) δ : 1,40 (6H, т, $J=7,65$ Гц), 2,73 (6H, т, $J=7,65$ Гц), 5,88 (2H, с), 6,76 (1H, с).

Стадія (3): Сполука 123b + Сполука 110a \rightarrow Сполука 123c

До суспензії сполуки 123b (6,97 г, 45,5 ммоль) в диметилформаміді (70 мл) додавали сполуку 110f (20,08 г, 47,8 ммоль) при 0°C. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин, додавали О-бензотриазол-N, N,N¹,N¹-тетраметилуронію гексафторфосфат (20,70 г, 54,6 ммоль) при 0°C. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 4 годин, додавали оцтову кислоту (26,0 мл, 455 ммоль) і ціаноборгідрид натрію (4,29 г, 68,2 ммоль) при 0°C. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі, додавали водний розчин 2 моль/л гідроксиду натрію, потім двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином і потім сушили над безводним сульфатом натрію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували при зниженому тиску. Додавали діізопропіловий ефір для осадження твердої речовини. Тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 123c у вигляді жовтої твердої речовини.

Отримана кількість: 14,19 г (56 %)

^1H -ЯМР (DMSO- D_6) δ : 1,37 (6H, т, $J=7,59$ Гц), 2,65 (2H, д, $J=6,02$ Гц), 2,73 (6H, т, $J=7,59$ Гц), 3,75 (6H, с), 5,23 (4H, с), 6,95 (4H, д, $J=8,66$ Гц), 7,37 (4H, д, $J=8,66$ Гц), 7,46 (2H, с).

Стадія (4): Сполука X-24 + Сполука 123c \rightarrow Сполука I-123

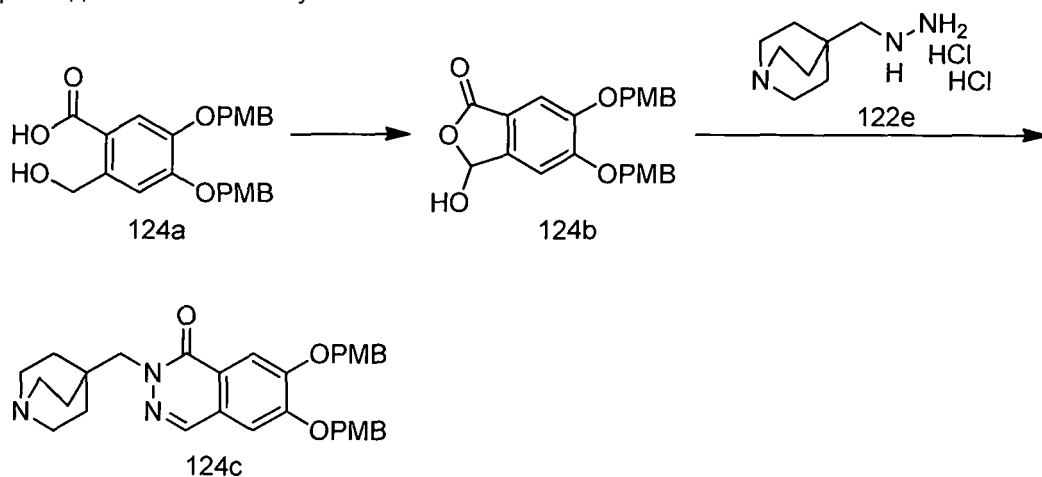
Із сполуки X-2 (11,52 г, 13 ммоль) і сполуки 123c (7,25 г, 13 ммоль) отримували сполуку I-123 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 120.

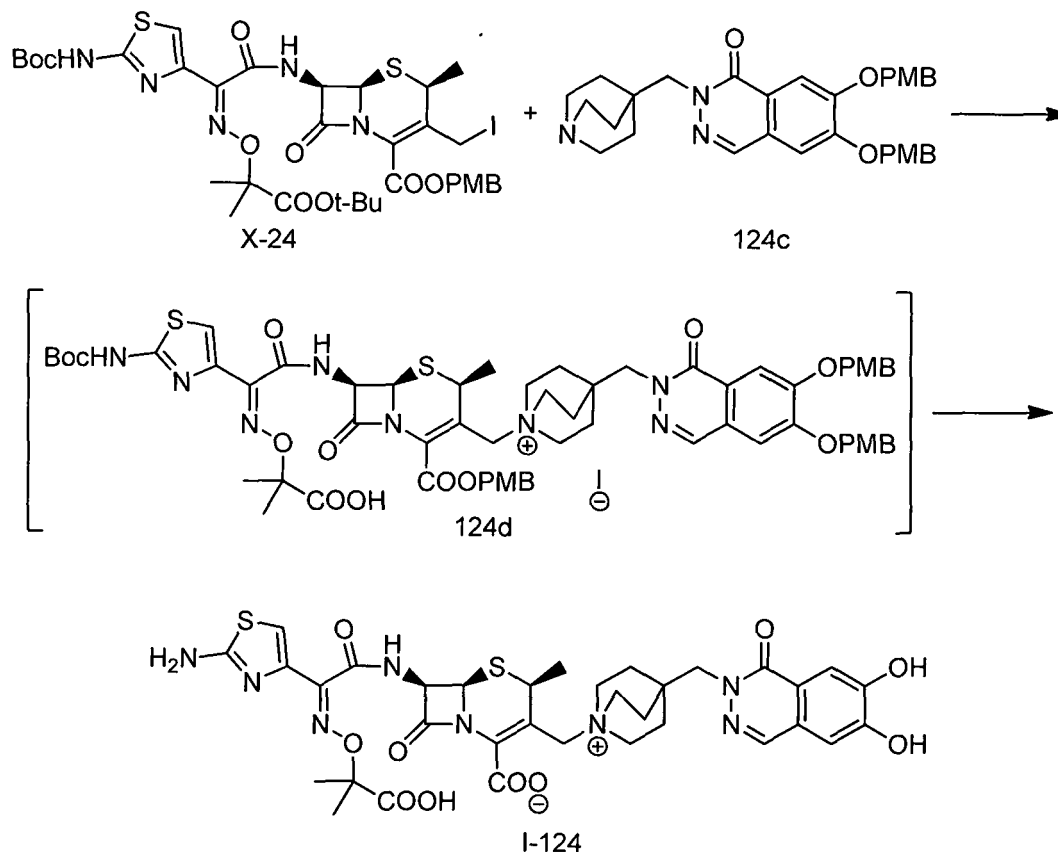
Отримана кількість: 3,25 г (30 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,51 (3H, с), 1,52 (3H, с), 1,57 (3H, д, $J=7,15$ Гц), 1,97 (6H, т, $J=7,65$ Гц), 2,98 (2H, с), 3,41-3,58 (6H, м), 4,05-4,12 (2H, м), 4,63 (1H, д, $J=14,81$ Гц), 5,45 (1H, д, $J=4,89$ Гц), 5,85 (1H, д, $J=4,89$ Гц), 7,00 (1H, с), 7,19 (2H, с).

MS ($m+1$) = 799,23

Приклад I24: Синтез сполуки I-124





Стадія (1): Сполука 124а → Сполука 124b

До розчину сполуки 124а (30,5 г, 72 ммоль) в тетрагідрофурані (305 мл) додавали діоксид марганцю (62,5 г, 719 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі, нерозчинну речовину видаляли фільтрацією. І додавали водний розчин 1 моль/л хлористоводневої кислоти, потім двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували при зниженому тиску. Додавали діізопропіловий ефір для осадження твердої речовини. Тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 124b у вигляді коричневої твердої речовини.

Отримана кількість: 22,76 г (75 %)

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 3,75 (3H, c), 3,76 (3H, c), 5,16 (2H, c), 5,17 (2H, c), 6,92-6,96 (4H, м), 7,35-7,40 (6H, м).

Стадія (2): Сполука 124b + Сполука 122е → Сполука 124с

До розчину сполуки 124b (30 г, 71 ммоль) в диметилформаміді (300 мл) додавали сполуку 122е (19,44 г, 85 ммоль) і ацетат натрію (29,1 г, 355 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 години, додавали оцтову кислоту (20,3 мл, 355 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі, додавали крижану воду і водний розчин 2 моль/л гідроксиду натрію до тих пір, поки значення рН не досягало 10,0 при 0°C. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і розчиняли в тетрагідрофурані. Отриманий розчин сушили над безводним сульфатом натрію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували при зниженому тиску. Додавали етилацетат для осадження твердої речовини. Тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 124с у вигляді білої твердої речовини.

Отримана кількість: 32,66 г (85 %)

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 1,42 (6H, т, J=7,59 Гц), 2,75 (6H, т, J=7,59 Гц), 3,75 (6H, c), 3,94 (2H, c), 5,20 (2H, c), 5,22 (2H, c), 6,94-6,97 (4H, м), 7,39 (2H, д, J=8,53 Гц), 7,42 (2H, д, J=8,53 Гц), 7,54 (1H, c), 7,71 (1H, c), 8,21 (1H, c).

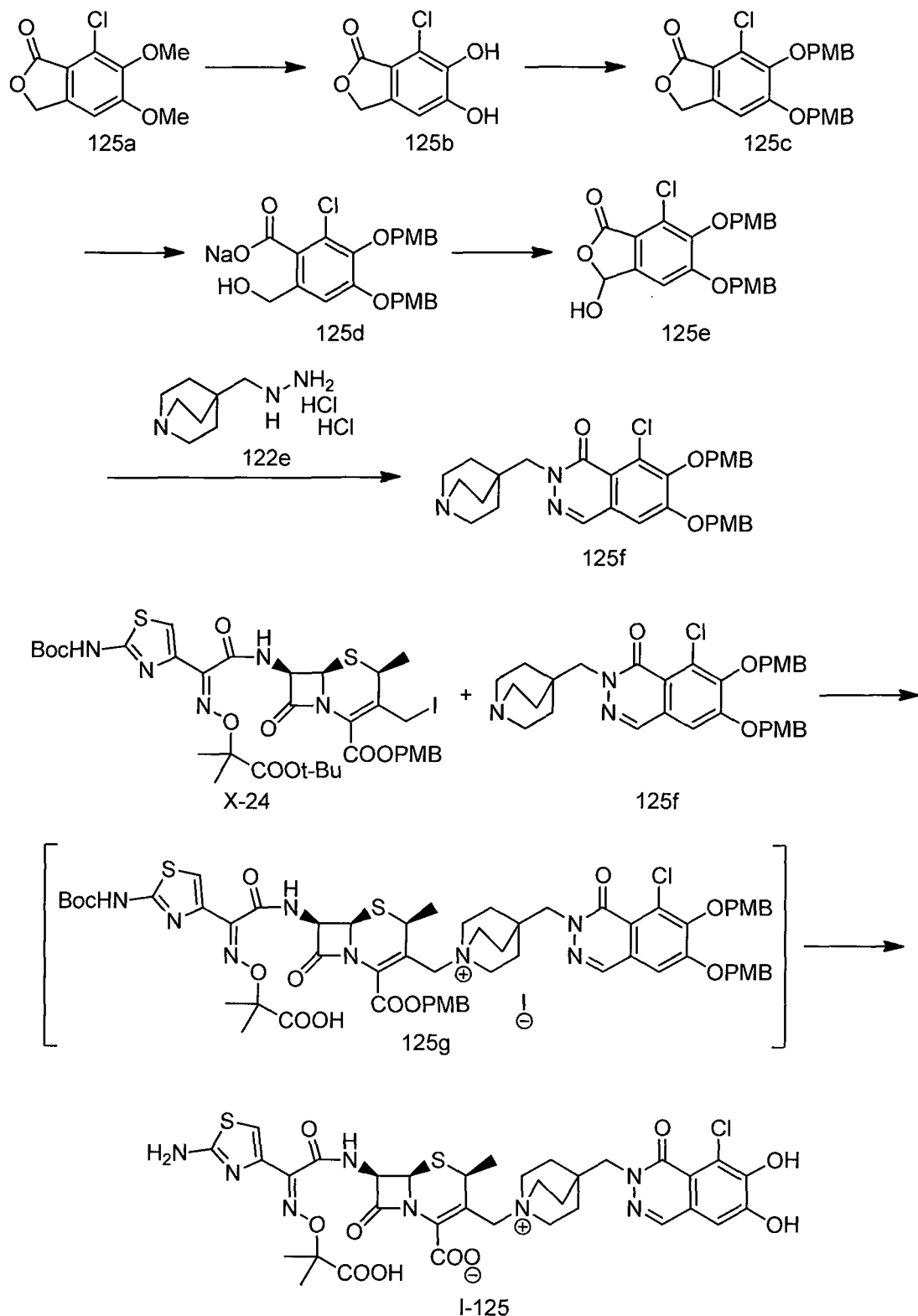
Стадія (3): Сполука X-24 + Сполука 124с → Сполука I-124

Із сполуки X-24 (886 мг, 1,0 ммоль) і сполуки 124с (541 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-124 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 120.

Отримана кількість: 440 мг (55 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,50 (3H, c), 1,52 (3H, c), 1,54 (3H, д, J=7,40 Гц), 1,98 (6H, c), 3,47 (6H, д, J=34,88 Гц), 4,02-4,13 (4H, м), 4,62 (1H, д, J=14,68 Гц), 5,42 (1H, д, J=4,77 Гц), 5,83 (1H, д, J=4,77 Гц), 6,97 (1H, c), 7,08 (1H, c), 7,41 (1H, c), 8,06 (1H, c).

Елементний аналіз: $C_{34}H_{37}N_8O_{10}S_2Na \cdot 6,5H_2O \cdot 0,1NaHCO_3$
 Розраховано: C, 44,02; H, 5,43; N, 12,04; S, 6,89; Na, 2,72 (%)
 Отримано: C, 43,83; H, 5,45; N, 12,34; S, 6,81; Na, 2,70 (%)
 MS (m+1) = 783,34
 Приклад 125: Синтез сполуки I-125



Стадія (1): Сполука 125a → Сполука 125b

Розчин сполуки 125a (10,38 г, 45 ммоль) в дихлорметані (100 мл) охолоджували льодом і додавали до нього по краплях трибромід бору (10,3 мл, 109 ммоль). Після перемішування при 0°C впродовж 1 години, реакційну суміш виливали на лід і концентрували. Потім осаджену тверду

речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 125b у вигляді коричневої твердої речовини.

Отримана кількість: 8,89 г (98 %)

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 5,14 (2H, c), 6,92 (1H, c).

Стадія (2): Сполука 125b → Сполука 125c

До розчину сполуки 125b (9,89 г, 49 ммоль) в диметилформаміді (100 мл) додавали карбонат калію (20,44 г, 148 ммоль), 4-метоксibenзилхлорид (16,12 мл, 118 ммоль) і йодид натрію (7,39 г, 49 ммоль). Після перемішування при 50°C впродовж 1 години, реакційну суміш виливали в крижану воду. Потім осаджену тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 125c у вигляді коричневої твердої речовини.

Отримана кількість: 20,18 г (93 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,80 (3H, c), 3,84 (3H, c), 4,99 (2H, c), 5,13 (2H, c), 5,15 (2H, c), 6,82 (2H, d, J=8,66 Гц), 6,90 (1H, c), 6,94 (2H, d, J=8,66 Гц), 7,32 (2H, d, J=8,66 Гц), 7,36 (2H, d, J=8,66 Гц).

Стадія (3): Сполука 125c → Сполука 125d

До розчину сполуки 125c (17,35 г, 39 ммоль) в метанолі (17 мл) і тетрагідрофурані (17 мл) додавали водний розчин 2 моль/л гідроксиду натрію (59 мл, 118 ммоль). Після перемішування при 70°C впродовж 1 години, додавали крижану воду. Потім осаджену тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 125d у вигляді білої твердої речовини.

Отримана кількість: 18,60 г (98 %)

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 3,75 (3H, c), 3,77 (3H, c), 4,33 (2H, c), 4,81 (2H, c), 5,06 (2H, c), 5,85 (1H, c), 6,87 (2H, d, J=8,66 Гц), 6,96 (2H, d, J=8,66 Гц), 7,05 (1H, c), 7,33 (2H, d, J=8,66 Гц), 7,41 (2H, d, J=8,66 Гц).

Стадія (4): Сполука 125d → Сполука 125e

До розчину сполуки 125d (1,92 г, 4,0 ммоль) в дихлорметані (15 мл) і метанолі (4 мл) додавали діоксид марганцю (3,47 г, 40 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 години, концентрували і додавали етилацетат. Нерозчинну речовину видаляли фільтрацією. І додавали водний розчин 1 моль/л хлористоводневої кислоти, потім двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином і потім сушили над безводним сульфатом магнію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували при зниженому тиску. Додавали діізопропіловий ефір для осадження твердої речовини. Тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 125e у вигляді білої твердої речовини.

Отримана кількість: 1,25 г (69 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,80 (3H, c), 3,84 (3H, c), 4,96 (2H, dd, J=13,87, 10,10 Гц), 5,14 (2H, dd, J=28,36, 11,04 Гц), 6,40 (1H, c), 6,81 (2H, d, J=8,53 Гц), 6,95 (2H, d, J=8,53 Гц), 7,06 (1H, c), 7,28 (2H, d, J=8,53 Гц), 7,38 (2H, d, J=8,53 Гц).

Стадія (5): Сполука 125e + Сполука 122e → Сполука 125f

До розчину сполуки 125e (949 мг, 2,08 ммоль) в диметилацетаміді (9,5 мл) додавали сполуку 122e (521 мг, 2,29 ммоль) і ацетат натрію (852 мг, 10,4 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 1 години, додавали оцтову кислоту (0,594 мл, 10,4 ммоль). Після перемішування при 70°C впродовж ночі, додавали крижану воду і водний розчин 2 моль/л гідроксиду натрію до тих пір, поки значення pH не досягало 10,0 при 0°C. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і розчиняли в тетрагідрофурані. Отриманий розчин сушили над безводним сульфатом натрію. Неорганічну речовину видаляли фільтрацією, і потім концентрували при зниженому тиску. Додавали етилацетат для осадження твердої речовини. Отриманий неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (триетиламін/метанол/етилацетат) з отриманням сполуки 125f у вигляді жовтої твердої речовини.

Отримана кількість: 435 мг (36 %)

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 1,46 (6H, t, J=7,53 Гц), 2,80 (6H, t, J=7,53 Гц), 3,74 (4H, c), 3,79 (3H, c), 3,92 (2H, c), 4,97 (2H, c), 5,27 (2H, c), 6,85 (2H, d, J=8,66 Гц), 7,01 (2H, d, J=8,66 Гц), 7,29 (2H, d, J=8,66 Гц), 7,50 (2H, d, J=8,66 Гц), 7,67 (1H, c), 8,24 (1H, c).

Стадія (6): Сполука X-24 + Сполука 125f → Сполука I-125

Із сполуки X-24 (668 мг, 0,755 ммоль) і сполуки 125f (435 мг, 0,755 ммоль) отримували сполуку I-125 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 120.

Отримана кількість: 196 мг (31 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 1,50 (3H, c), 1,52 (3H, c), 1,54 (3H, d, J=7,15 Гц), 1,99 (6H, t, J=7,47 Гц), 3,39-3,55 (6H, m), 4,02-4,09 (4H, m), 4,61 (1H, d, J=14,31 Гц), 5,43 (1H, d, J=4,89 Гц), 5,83 (1H, d, J=4,89 Гц), 6,92 (1H, c), 6,98 (1H, c), 7,94 (1H, c).

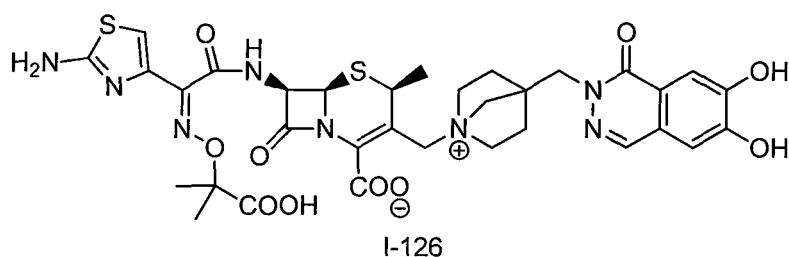
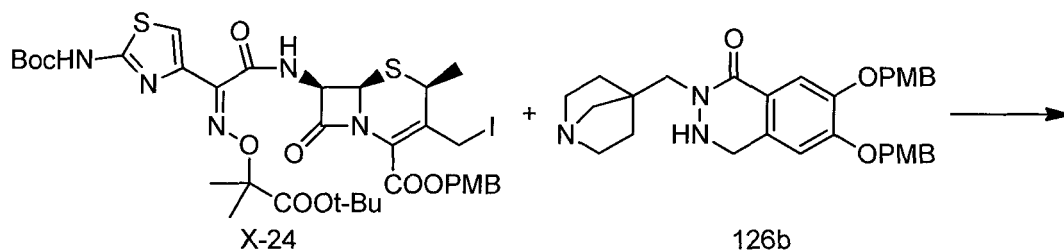
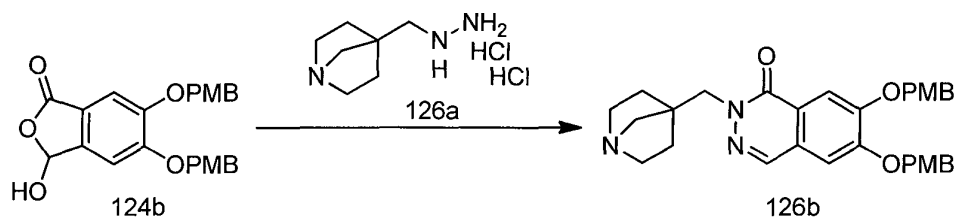
Елементний аналіз: C₃₄H₃₆ClN₈O₁₀S₂Na_{1,4}·7,2H₂O

Розраховано: C, 41,75; H, 5,19; Cl, 3,62; N, 11,46; S, 6,56; Na, 3,29 (%)

Отримано: C, 41,71; H, 5,15; Cl, 3,46; N, 11,73; S, 6,57; Na, 3,34 (%)

MS (m+1) = 817,42

Приклад 126: Синтез сполуки I-126



Стадія (1): Сполука 124b + Сполука 126a → Сполука 126b

Із сполуки 124b (20,65 г, 49 ммоль) і сполуки 126a (14,65 г, 68 ммоль) отримували сполуку 126b у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як на стадії (2) прикладу 124.

Отримана кількість: 19,57 г (76 %)

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,14-1,19 (2H, м), 1,48-1,54 (2H, м), 2,19 (2H, с), 2,39-2,45 (2H, м), 2,66-2,72 (2H, м), 3,75 (6H, с), 4,45 (2H, с), 5,20 (2H, с), 5,23 (2H, с), 6,94-6,97 (4H, м), 7,38-7,43 (4H, м), 7,55 (1H, с), 7,72 (1H, с), 8,24 (1H, с).

Стадія (2): Сполука X-24 + Сполука 126b → Сполука I-126

Із сполуки X-24 (886 мг, 1,0 ммоль) і сполуки 126b (528 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-126 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 120.

Отримана кількість: 457 мг (58 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,49 (3H, с), 1,51 (3H, с), 1,53 (3H, д, $J=7,15$ Гц), 2,00 (2H, с), 2,19 (2H, с), 3,37-3,66 (6H, м), 4,04 (1H, кв., $J=7,15$ Гц), 4,23 (1H, д, $J=14,43$ Гц), 4,48 (2H, дд, $J=18,51, 14,62$ Гц), 4,87 (1H, д, $J=14,43$ Гц), 5,34 (1H, д, $J=4,89$ Гц), 5,74 (1H, д, $J=4,89$ Гц), 6,96 (1H, с), 7,10 (1H, с), 7,43 (1H, с), 8,13 (1H, с).

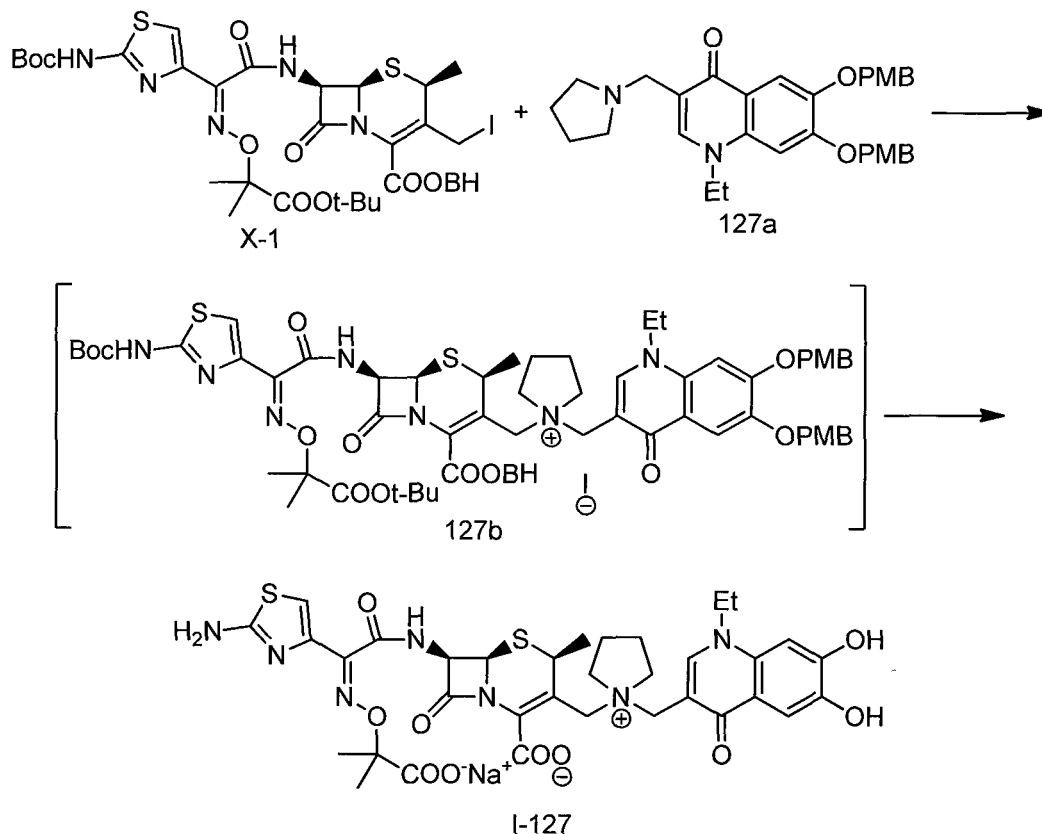
Елементний аналіз: $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na} \cdot 5,2\text{H}_2\text{O}$

Розраховано: С, 44,81; Н, 5,17; N, 12,67; S, 7,25; Na, 2,60 (%)

Отримано: С, 44,77; Н, 5,16; N, 12,77; S, 7,52; Na, 2,81 (%)

MS ($m+1$) = 769,48

Приклад 127: Синтез сполуки I-127



Стадія (1): Сполука X-1 + Сполука 127a → Сполука I-127

Із сполуки X-1 (932 мг, 1,0 ммоль) і сполуки 127a (528 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-127 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 120.

Отримана кількість: 161 мг (20 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,46 (3H, т, $J=7,22$ Гц), 1,49 (3H, с), 1,52-1,53 (6H, м), 2,22-2,25 (4H, м), 3,36-3,39 (3H, м), 3,59-3,61 (1H, м), 4,12 (1H, кв., $J=6,90$ Гц), 4,22-4,32 (3H, м), 4,44 (2H, с), 4,90 (1H, д, $J=13,93$ Гц), 5,48 (1H, д, $J=4,89$ Гц), 5,83 (1H, д, $J=4,89$ Гц), 6,98 (1H, с), 7,07 (1H, с), 7,53 (1H, с), 8,20 (1H, с).

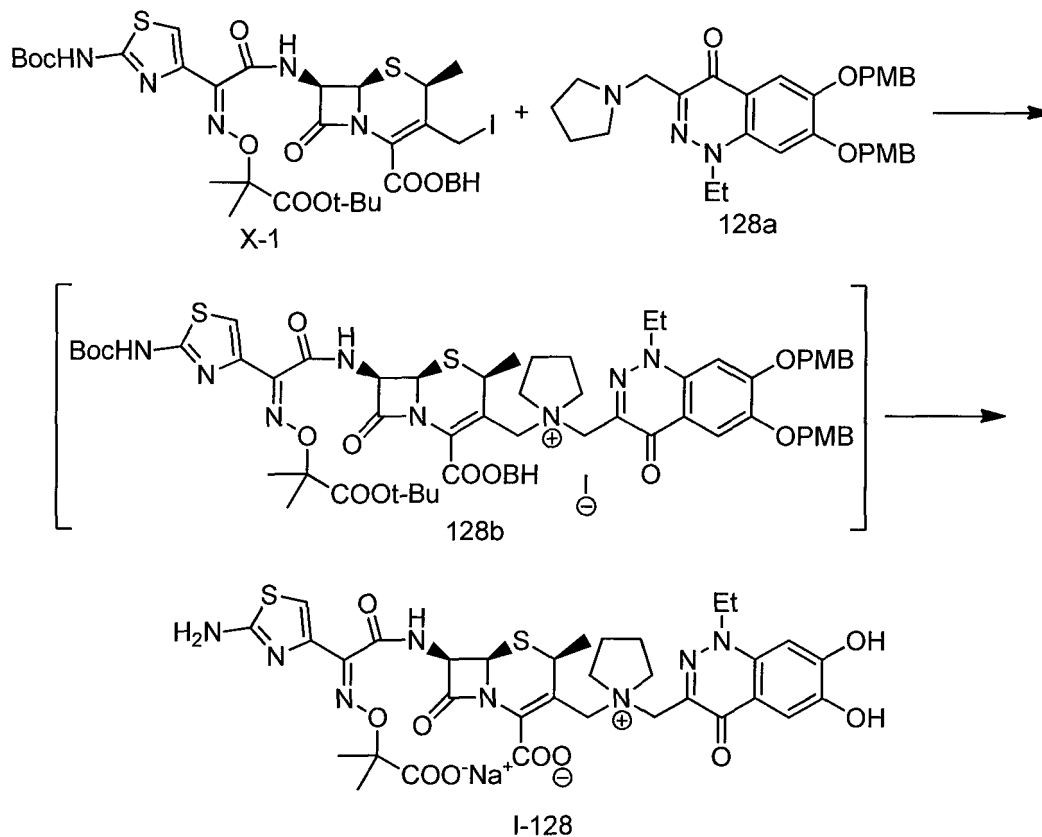
Елементний аналіз: $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na} \cdot 8,1\text{H}_2\text{O}$

Розраховано: С, 43,55; Н, 5,83; N, 10,46; S, 6,84; Na, 2,45 (%)

Отримано: С, 43,54; Н, 5,85; N, 10,72; S, 6,58; Na, 2,48 (%)

MS ($m+1$) = 770,35

Приклад 128: Синтез сполуки I-128



(1): Сполука X-1 + Сполука 128а → Сполука I-128

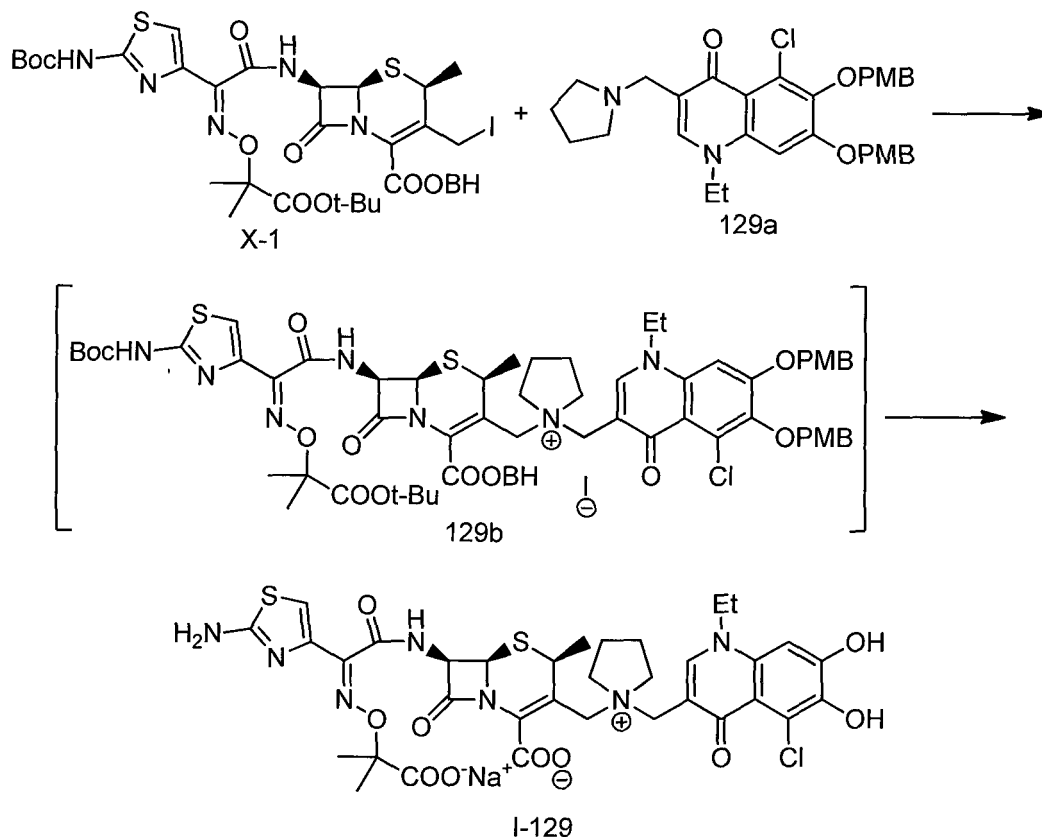
Із сполуки X-1 (932 мг, 1,0 ммоль) і сполуки 128а (530 1,0 ммоль) отримували сполуку I-128 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 120.

Отримана кількість: 331 мг (42 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,48-1,54 (12H, м), 2,25 (4H, с), 3,42-3,48 (2H, м), 3,53-3,57 (1H, м), 3,74-3,76 (1H, м), 4,13 (1H, кв., $J=6,99$ Гц), 4,40 (1H, д, $J=14,43$ Гц), 4,50 (2H, кв., $J=7,15$ Гц), 4,60 (2H, с), 5,01 (1H, д, $J=14,43$ Гц), 5,48 (1H, д, $J=4,77$ Гц), 5,81 (1H, д, $J=4,77$ Гц), 6,99 (1H, с), 7,00 (1H, с), 7,33 (1H, с).

MS ($m+1$) = 771,35

Приклад 129: Синтез сполуки I-129



Стадія (1): Сполука X-1 + Сполука 129a → Сполука I-129

Із сполуки X-1 (932 мг, 1,0 ммоль) і сполуки 129a (563 мг, 1,0 ммоль) отримували сполуку I-129 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 120.

Отримана кількість: 246 мг (30 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,40 (3H, т, $J=7,03$ Гц), 1,50 (3H, с), 1,52 (3H, с), 1,55 (3H, д, $J=7,03$ Гц), 2,23 (4H, д, $J=10,42$ Гц), 3,36 (3H, с), 3,56 (1H, с), 4,11-4,23 (4H, м), 4,37 (2H, с), 4,89 (1H, д, $J=14,18$ Гц), 5,50 (1H, д, $J=4,89$ Гц), 5,83 (1H, д, $J=4,89$ Гц), 6,87 (1H, с), 6,98 (1H, с), 8,09 (1H, с).

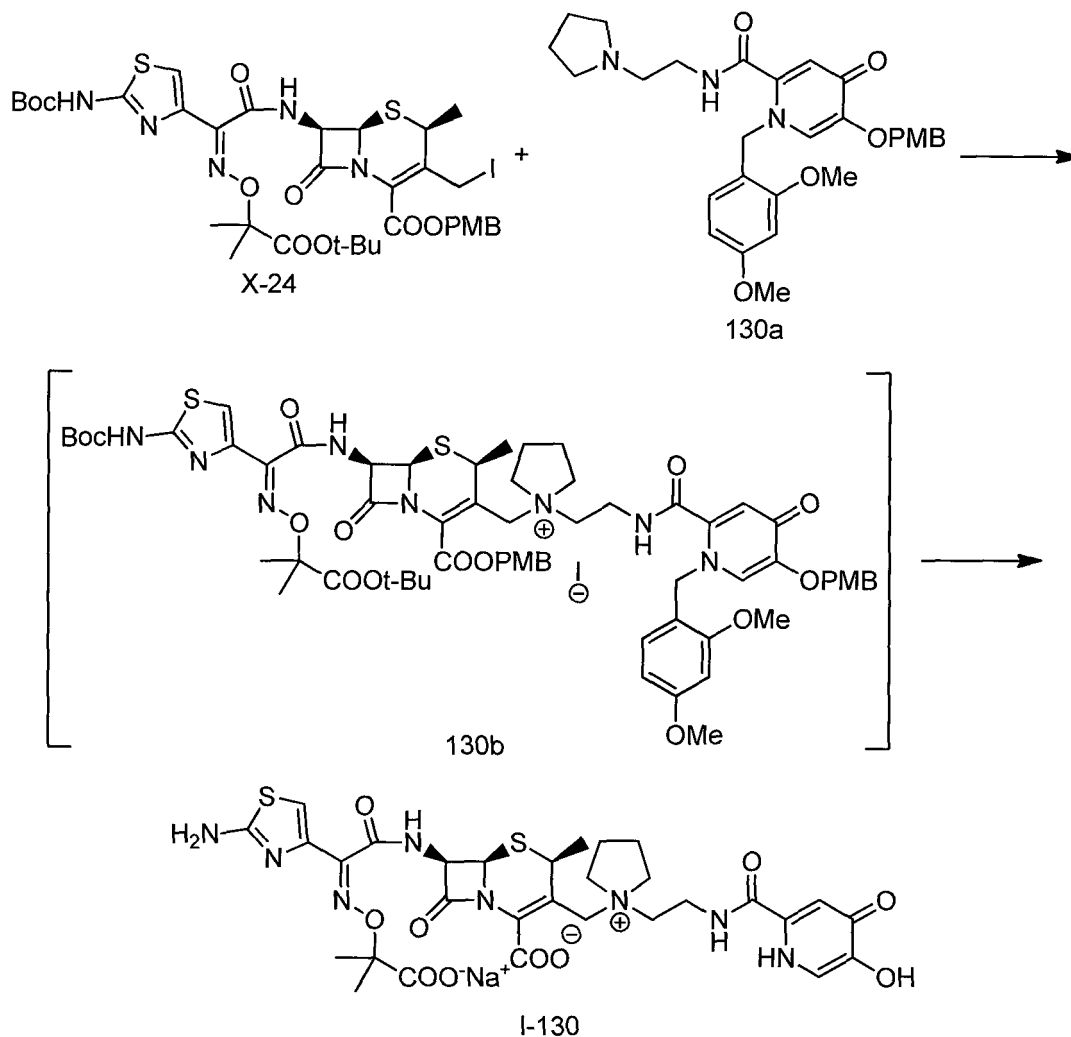
Елементний аналіз: $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{ClN}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na} \cdot 7,4\text{H}_2\text{O}$

Розраховано: C, 42,56; H, 5,44; Cl, 3,69; N, 10,22; S, 6,68; Na, 2,40 (%)

Отримано: C, 42,53; H, 5,39; Cl, 3,51; N, 10,41; S, 6,69; Na, 2,56 (%)

MS ($m+1$) = 804,33

Приклад 130: Синтез сполуки I-130



Стадія (1): Сполука X-24 + Сполука 130a → Сполука I-130

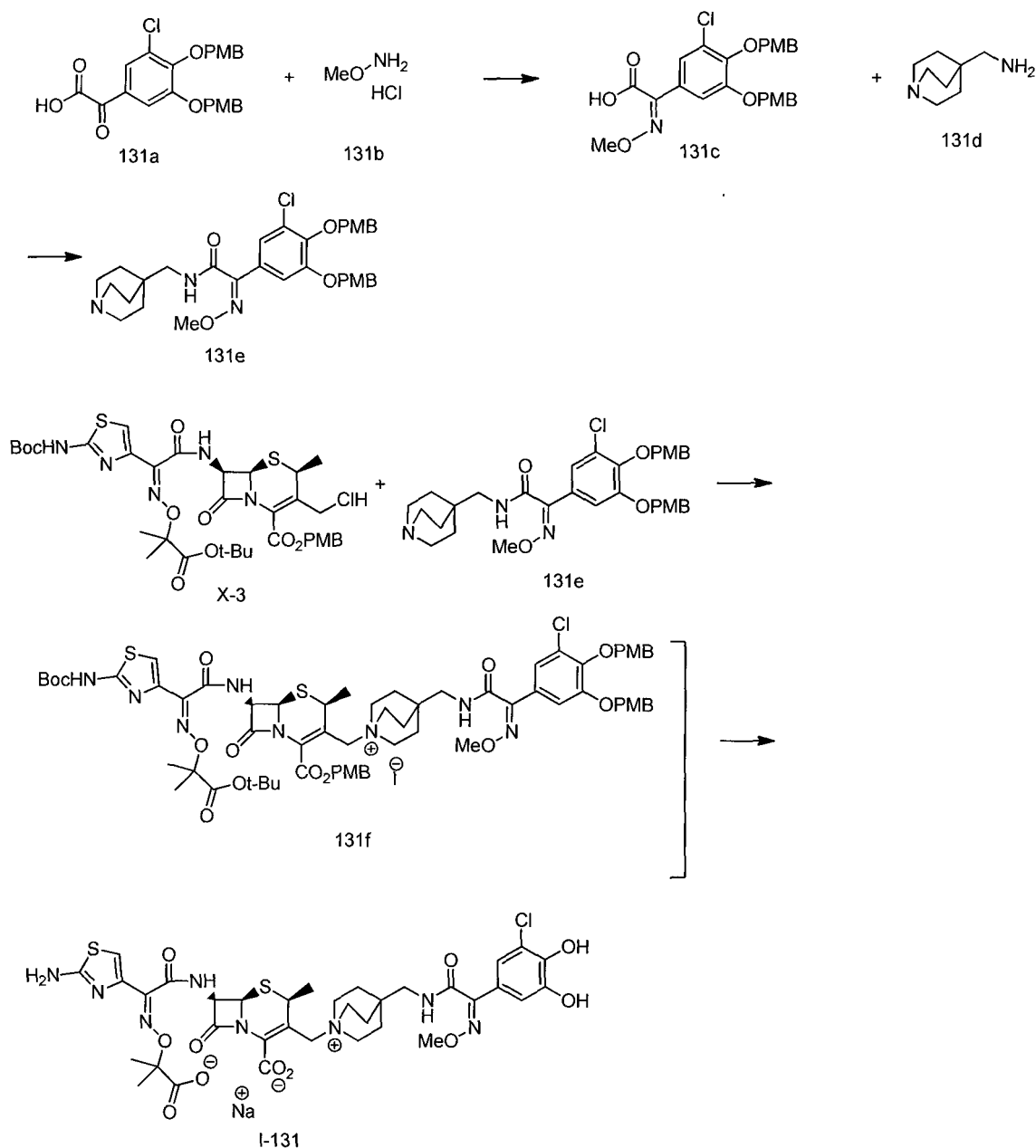
Із сполуки X-24 (709 мг, 0,80 ммоль) і сполуки 130a (417 мг, 0,80 ммоль) отримували сполуку I-130 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як в прикладі 120.

Отримана кількість: 177 мг (29 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 1,50 (3H, c), 1,52 (3H, c), 1,58 (3H, д, $J=7,15$ Гц), 2,21-2,25 (4H, м), 3,46-3,97 (8H, м), 4,09 (1H, кв., $J=7,15$ Гц), 4,26 (1H, д, $J=14,31$ Гц), 5,04 (1H, д, $J=14,31$ Гц), 5,47 (1H, д, $J=4,77$ Гц), 5,82 (1H, д, $J=4,11$ Гц), 7,01 (1H, c), 7,12 (1H, c), 7,79 (1H, c).

MS ($m+1$) = 733,35

Приклад 131: Синтез сполуки I-131



Стадія (1): Сполука 131a + Сполука 131b → Сполука 131c

До розчину сполуки 131a (4,57 г, 10,0 ммоль) в метанолі (45 мл) додавали сполуку 131b (877 мг, 10,5 ммоль) і триетиламін (1,46 мл, 10,5 ммоль) при 0°C. Після перемішування при 0°C впродовж 1 години, розчинник видаляли. Неочищений продукт розчиняли в етилацетаті і промивали водою, водним розчином хлористоводневої кислоти і сольовим розчином. Органічний шар фільтрували, сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 131c у вигляді коричневої олії. Сполуку 131c використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Отримана кількість: 4,86 г (100 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,36 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,32 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,24 (2H, с), 6,92 (2H, д, J=8,6 Гц), 6,82 (2H, д, J=8,6 Гц), 5,06 (2H, с), 5,00 (2H, с), 4,09 (3H, с), 3,83 (3H, с), 3,80 (3H, с).

Стадія (2): Сполука 131c + Сполука 131d → Сполука 131e

До розчину сполуки 131c (4,86 г, 10,0 ммоль) в диметилацетаміді (40 мл) додавали метансульфонілхлорид (1,01 мл, 13,0 ммоль) при -20°C. Потім суміш перемішували при -20°C впродовж 30 хвилин, додавали до суміші розчин сполуки 131d (1,96 г, 14,0 ммоль) в диметилацетаміді (10 мл), і реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хвилин. Додавали до реакційної суміші воду і етилацетат, потім екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали водою, водним розчином хлористоводневої кислоти і сольовим розчином. Органічний шар фільтрували, сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі з отриманням сполуки 131e у вигляді коричневої піни.

Отримана кількість: 4,10 г (67 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,36 (2H, д, $J=8,1$ Гц), 7,31 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 7,22-7,18 (2H, м), 6,92 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 6,82 (2H, т, $J=8,3$ Гц), 5,94 (1H, т, $J=6,6$ Гц), 5,03 (2H, с), 4,99 (2H, с), 4,01 (3H, с), 3,83 (3H, с), 3,79 (3H, с), 3,24 (2H, д, $J=6,6$ Гц), 2,95 (6H, т, $J=7,5$ Гц), 1,47 (6H, т, $J=7,3$ Гц).

Стадія (3): Сполука X-3 + Сполука 131e \rightarrow Сполука 131f \rightarrow Сполука I-131

До розчину сполуки X-3 (1,00 г, 1,26 ммоль) в диметилацетаміді (2,0 мл) додавали йодид натрію (377 мг, 2,56 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Суміш охолоджували до 0°C і потім до неї додавали по краплях розчин сполуки 131e (766 мг, 1,26 ммоль) в диметилацетаміді (2,0 мл). Після перемішування при 0°C впродовж 2 годин, реакційну суміш повільно додавали до 5 % водного розчину хлориду натрію. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали водним розчином хлористоводневої кислоти і водою. Неочищену сполуку 131f розчиняли в дихлорметані (12 мл), і розчин сушили над сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляли фільтрацією з отриманням сполуки 131f у вигляді розчину в дихлорметані. Сполуку 131f використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

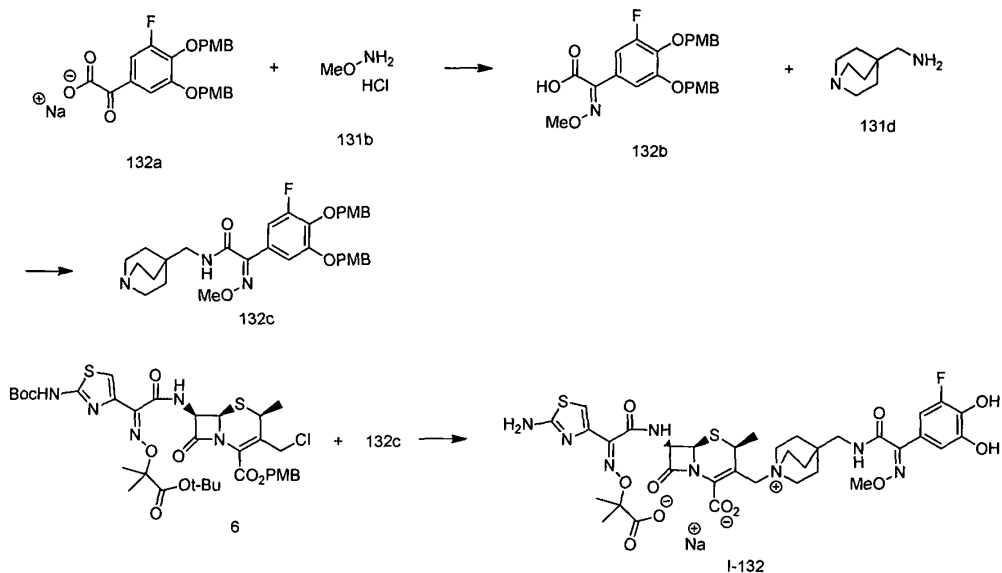
До розчину сполуки 131f в дихлорметані (12 мл) послідовно додавали анізол (1,37 мл, 12,6 ммоль) і розчин 2 моль/л хлориду алюмінію (6,3 мл, 12,6 ммоль) в нітрометані при -20°C . Після перемішування при 0°C впродовж 30 хвилин, до реакційної суміші додавали діізопропіловий ефір і невелику кількість води, і отриману суміш перемішували з утворенням осаду. Надосадову рідину видаляли декантацією. До нерозчинної речовини, що прилипає до стінок посудини, додавали розбавлений водний розчин хлористоводневої кислоти і ацетонітрил. Отриману суміш перемішували до повного розчинення речовини. Додавали смола HP20-SS. Ацетонітрил потім відганяли при зниженому тиску. Отриману рідку суміш очищали колонковою хроматографією на октадецилсиліл-зв'язаному силікагелі. Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску, і потім ліофілізували з отриманням сполуки I-131 у вигляді жовтого порошку.

Отримана кількість: 250 мг (24 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,13 (1H, с), 7,06 (1H, с), 7,00 (1H, с), 5,84 (1H, д, $J=4,5$ Гц), 5,45 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 4,65 (1H, д, $J=14,4$ Гц), 4,06 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,99 (3H, с), 3,54-3,46 (6H, шир.м), 3,36 (2H, с), 1,92 (6H, с), 1,56 (3H, д, $J=7,1$ Гц), 1,52 (6H, д, $J=7,6$ Гц).

MS ($m+1$) = 849,40

Приклад 132: Синтез сполуки I-132



Стадія (1): Сполука 132a + Сполука 131b \rightarrow Сполука 132b

До розчину сполуки 132a (4,62 г, 10,0 ммоль) в метанолі (22 мл) і тетрагідрофурані (22 мл) додавали сполуку 131b (877 мг, 10,0 ммоль) при 0°C . Після перемішування при 0°C впродовж 3 годин, розчинник видаляли. Неочищений продукт розчиняли в етилацетаті і промивали водою, водним розчином хлористоводневої кислоти і сольовим розчином. Органічний шар фільтрували, сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 132b у вигляді коричневої олії. Сполуку 132b використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Отримана кількість: 2,77 г (59 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,34 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,29 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 7,08 (1H, с), 6,99 (1H, дд, $J=10,9$, 3,2 Гц), 6,91 (3H, д, $J=8,7$ Гц), 6,81 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 5,05 (2H, с), 5,04 (2H, с), 4,06 (3H, с), 3,83 (3H, с), 3,79 (3H, с).

Стадія (2): Сполука 132b + Сполука 131d → Сполука 132c

Із сполуки 132b (2,77 г, 5,9 ммоль) і сполуки 131d (1,16 г, 8,3 ммоль) отримували сполуку 132c у вигляді жовтої піни, використовуючи такий самий метод, як на стадії (2) прикладу 131.

Отримана кількість: 1,03 г (29 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,33 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,28 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,10 (1H, с), 7,01 (1H, дд, $J=11,1, 1,5$ Гц), 6,91 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 6,81 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 5,96 (1H, с), 5,04 (2H, с), 5,01 (2H, с), 4,01 (3H, с), 3,82 (3H, с), 3,79 (3H, с), 3,21 (2H, д, $J=6,3$ Гц), 2,91-2,89 (6H, шир.м), 1,43-1,41 (6H, шир.м).

Стадія (3): Сполука X-3 + Сполука 132c → Сполука I-132

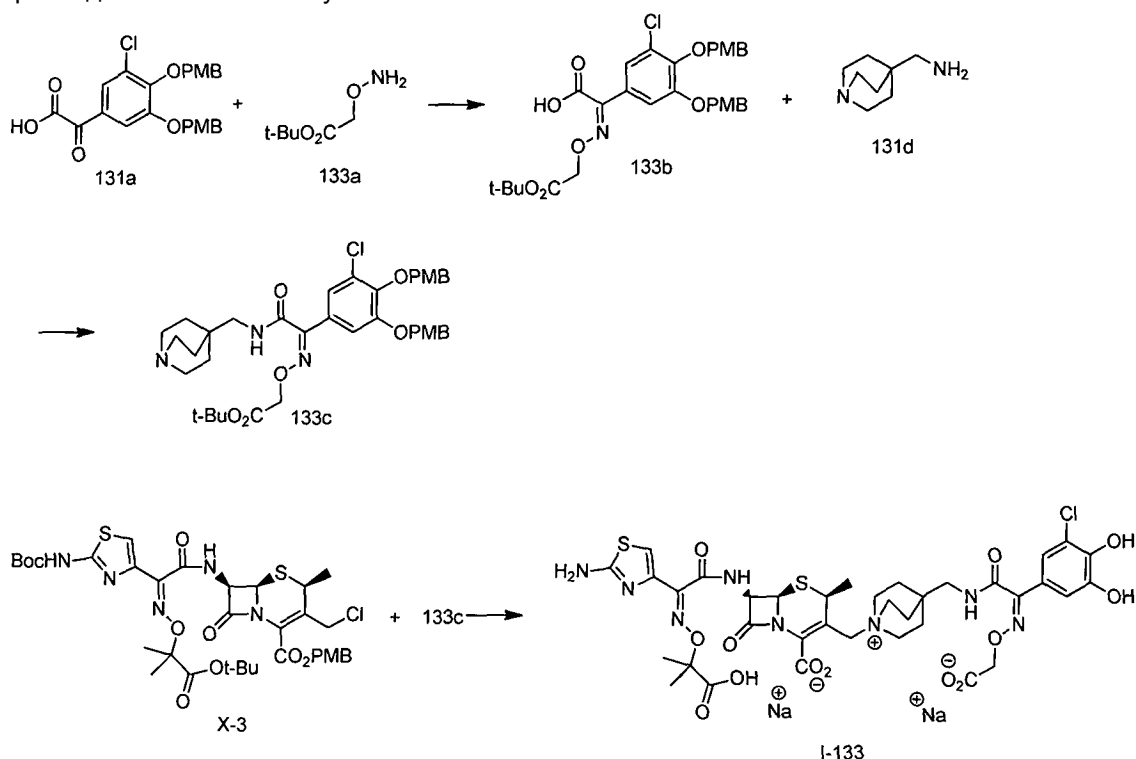
Із сполуки X-3 (1,0 г, 1,26 ммоль) і сполуки 132c (745 мг, 1,26 ммоль) отримували сполуку I-132 у вигляді безбарвного порошку, використовуючи такий самий метод, як на стадії (3) прикладу 131.

Отримана кількість: 314 мг (27 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,01 (1H, с), 6,94 (1H, д, $J=11,3$ Гц), 6,91 (1H, с), 5,85 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 5,46 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 4,65 (1H, д, $J=14,4$ Гц), 4,07 (2H, т, $J=7,5$ Гц), 3,99 (3H, д, $J=8,0$ Гц), 3,50 (6H, т, $J=18,1$ Гц), 3,37 (2H, с), 1,93 (6H, т, $J=7,5$ Гц), 1,57 (3H, д, $J=7,2$ Гц), 1,53 (3H, с), 1,51 (3H, с).

MS ($m+1$) = 833,41

Приклад 133: Синтез сполуки I-133



Стадія (1): Сполука 131a + Сполука 133a → Сполука 133b

Із сполуки 131a (5,03 г, 11 ммоль) і сполуки 133a (1,62 г, 11 ммоль) отримували сполуку 133b у вигляді коричневої олії, використовуючи такий самий метод, як на стадії (1) прикладу 131.

Отримана кількість: 6,45 г (кількісно)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,36-7,31 (5H, м), 7,17 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 6,92 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 6,82 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 5,04 (2H, с), 5,00 (2H, с), 4,72 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,80 (3H, с), 1,51 (9H, с).

Стадія (2): Сполука 133b + Сполука 131d → Сполука 133c

Із сполуки 133b (6,45 г, 11 ммоль) і сполуки 131d (2,16 г, 15,4 ммоль) отримували сполуку 133c у вигляді жовтої піни, використовуючи такий самий метод, як на стадії (2) прикладу 131.

Отримана кількість: 5,42 г (70 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,45-7,28 (6H, м), 7,18-7,16 (1H, м), 6,92 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 6,81 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 5,03 (2H, с), 4,97 (2H, с), 4,67 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,79 (3H, с), 3,26 (2H, д, $J=6,3$ Гц), 2,93 (6H, т, $J=7,1$ Гц), 1,48-1,43 (15H, шир.м).

Стадія (3): Сполука X-3 + Сполука 133c → Сполука I-133

Із сполуки X-3 (1,0 г, 1,26 ммоль) і сполуки 133c (892 мг, 1,26 ммоль) отримували сполуку I-133 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як на стадії (3) прикладу 131.

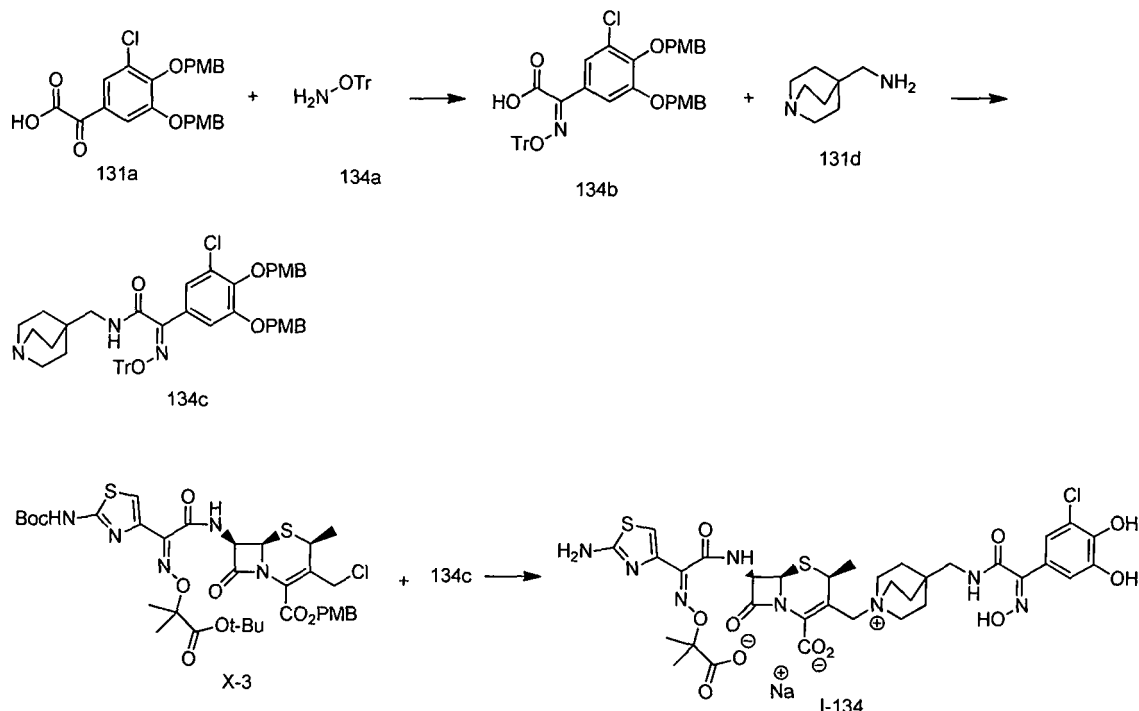
Отримана кількість: 260 мг (22 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,15 (1H, с), 7,08 (1H, с), 7,01 (1H, с), 5,84 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 5,46 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 4,64 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 4,57 (2H, с), 4,07 (2H, дд, $J=10,5, 6,3$ Гц), 3,49 (6H, т, $J=19,1$ Гц), 3,40 (3H, с),

1,95 (6H, т, J=7,6 Гц), 1,57 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

MS (m+1) = 894,38

Приклад 134: Синтез сполуки I-134



Стадія (1): Сполука 131a + Сполука 134a → Сполука 134b

Із сполуки 131a (4,57 г, 10 ммоль) і сполуки 134a (3,03 г, 11 ммоль) отримували сполуку 134b у вигляді коричневої олії, використовуючи такий самий метод, як на стадії (1) прикладу 131.

Отримана кількість: 7,1 г (99 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,49 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,36-7,27 (20H, м), 6,88 (2H, д, J=8,6 Гц), 6,83 (2H, д, J=8,3 Гц), 5,06 (2H, с), 4,98 (2H, с), 3,81 (3H, с), 3,79 (3H, с).

Стадія (2): Сполука 134b + Сполука 131d → Сполука 134c

Із сполуки 134b (7,1 г, 9,9 ммоль) і сполуки 131d (1,95 г, 13,9 ммоль) отримували сполуку 134c у вигляді коричневої олії, використовуючи такий самий метод, як на стадії (2) прикладу 131.

Отримана кількість: 1,67 г (20 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,41-7,26 (29H, м), 6,86 (2H, д, J=8,3 Гц), 6,82 (2H, д, J=8,3 Гц), 6,31 (1H, т, J=6,3 Гц), 5,02 (2H, д, J=5,6 Гц), 4,95 (2H, д, J=8,6 Гц), 3,82 (3H, с), 3,78 (3H, с), 2,98 (2H, д, J=6,3 Гц), 2,83 (6H, т, J=7,3 Гц), 1,15 (6H, т, J=7,3 Гц).

Стадія (3): Сполука X-3 + Сполука 134c → Сполука I-134

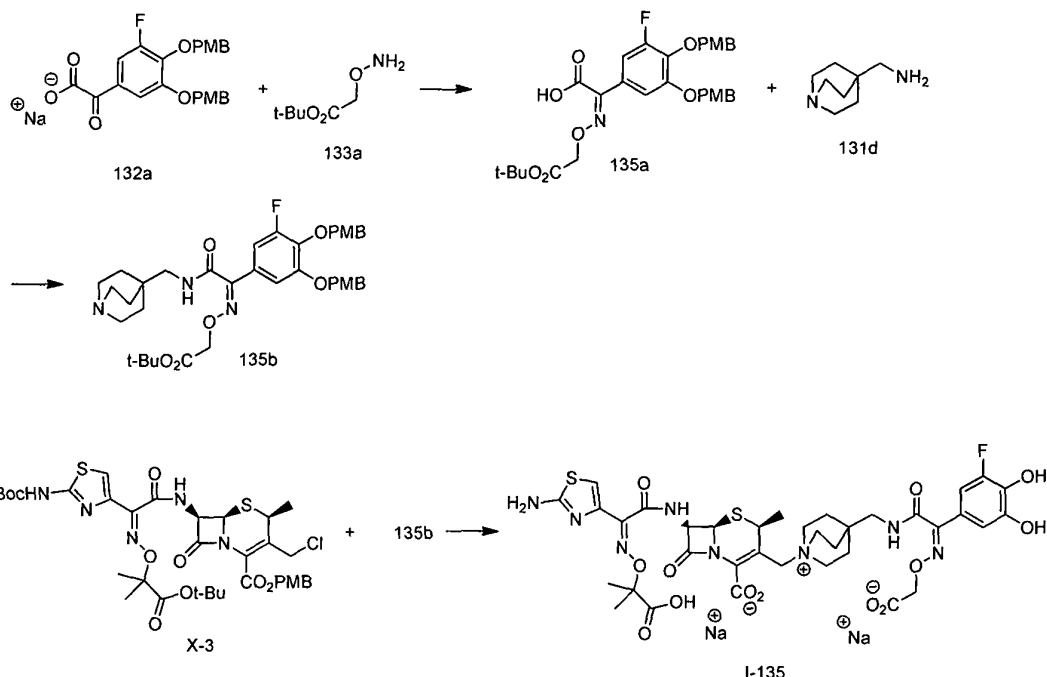
Із сполуки X-3 (1,0 г, 1,26 ммоль) і сполуки 134c (1,05 г, 1,26 ммоль) отримували сполуку I-134 у вигляді безбарвного порошку, використовуючи такий самий метод, як на стадії (3) прикладу 131.

Отримана кількість: 390 мг (28 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,13 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,01 (1H, с), 6,98 (1H, д, J=2,0 Гц), 5,84 (1H, д, J=4,9 Гц), 5,44 (1H, д, J=4,9 Гц), 4,64 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,06 (2H, кв., J=7,3 Гц), 3,54-3,39 (6H, м), 3,31 (2H, с), 1,91 (6H, т, J=7,8 Гц), 1,56 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,53 (3H, с), 1,51 (3H, с).

MS (m+1) = 835,42

Приклад 135: Синтез сполуки I-135



Стадія (1): Сполука 132a + Сполука 133d → Сполука 135a

До розчину сполуки 132a (4,99 г, 10,8 ммоль) і водного розчину хлористоводневої кислоти (5,4 мл, 10,8 ммоль) в метанолі (25 мл) і тетрагідрофурані (25 мл) додавали сполуку 133d (1,77 г, 12,0 ммоль) при 0°C. Після перемішування при 0°C впродовж 3 годин, розчинник видаляли. Неочищений продукт розчиняли в етилацетаті і промивали водою, водним розчином хлористоводневої кислоти і сольовим розчином. Органічний шар фільтрували, сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 135a у вигляді коричневої олії. Сполуку 135a використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Отримана кількість: 4,41 г (65 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,34 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,29 (2H, т, J=7,7 Гц), 7,11 (2H, т, J=13,0 Гц), 6,92 (3H, т, J=8,0 Гц), 6,82 (2H, д, J=8,3 Гц), 5,05 (2H, с), 5,03 (2H, с), 4,71 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,78 (3H, с), 1,51 (9H, с).

Стадія (2): Сполука 135a + Сполука 131d → Сполука 135b

Із сполуки 135b (4,41 г, 6,5 ммоль) і сполуки 131d (1,27 г, 9,1 ммоль) отримували сполуку 135b у вигляді жовтої піни, використовуючи такий самий метод, як на стадії (2) прикладу 131.

Отримана кількість: 2,73 г (62 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,33 (2H, д, J=8,5 Гц), 7,29 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,14 (1H, с), 7,04 (1H, дд, J=11,0, 6,5 Гц), 6,91 (2H, дд, J=5,5, 3,1 Гц), 6,81 (2H, д, J=8,7 Гц), 5,04 (2H, с), 5,01 (2H, с), 4,66 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,79 (3H, с), 3,29 (2H, д, J=6,4 Гц), 3,03-2,97 (6H, м), 1,60 (6H, м), 1,48 (9H, с).

Стадія (3): Сполука X-3 + Сполука 135b → Сполука I-135

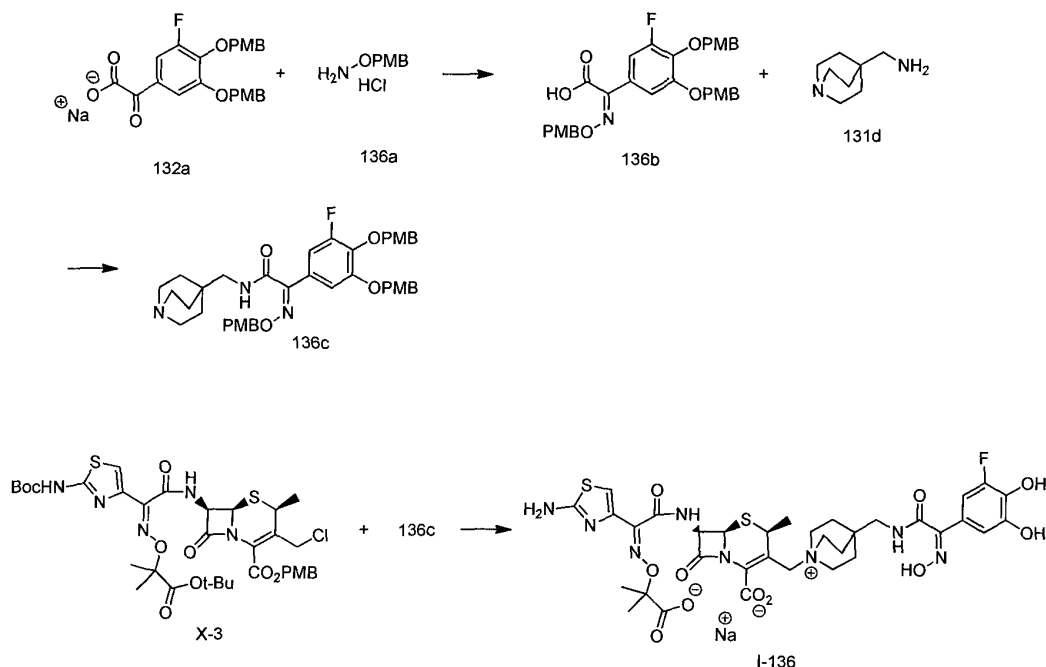
Із сполуки X-3 (1,0 г, 1,26 ммоль) і сполуки 135b (853 мг, 1,26 ммоль) отримували сполуку I-135 у вигляді жовтого порошку, використовуючи такий самий метод, як на стадії (3) прикладу 131.

Отримана кількість: 175 мг (15 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,01 (1H, с), 6,98-6,96 (2H, м), 5,84 (1H, д, J=4,8 Гц), 5,46 (1H, д, J=4,9 Гц), 4,64 (2H, д, J=13,9 Гц), 4,57 (2H, с), 4,08-4,06 (2H, м), 3,52-3,47 (6H, м), 3,40 (2H, с), 1,95 (6H, т, J=7,7 Гц), 1,57 (3H, с), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, д, J=5,8 Гц).

MS (m+1) = 877,52

Приклад 136: Синтез сполуки I-136



Стадія (1): Сполука 132a + Сполука 136a → Сполука 136b

Із сполуки 132a (4,99 г, 10 ммоль) і сполуки 136a (1,90 г, 10 ммоль) отримували сполуку 136b у вигляді коричневої олії, використовуючи такий самий метод, як на стадії (1) прикладу 132.

Отримана кількість: 5,11 г (89 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,32 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,29 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,11 (ОН, д, $J=188,6$ Гц), 7,05 (1H, с), 6,98 (1H, дд, $J=11,1, 1,6$ Гц), 6,92-6,89 (4H, м), 6,81 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 5,22 (2H, с), 5,05 (2H, с), 5,03 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,81 (3H, с), 3,79 (3H, с).

Стадія (2): Сполука 136b + Сполука 131d → Сполука 136c

Із сполуки 136b (5,11 г, 8,9 ммоль) і сполуки 131d (1,75 г, 12,5 ммоль) отримували сполуку 136c у вигляді жовтої піни, використовуючи такий самий метод, як на стадії (2) прикладу 131.

Отримана кількість: 2,4 г (39 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,34-7,32 (4H, м), 7,29 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 7,12 (1H, с), 7,03 (1H, дд, $J=11,0, 1,8$ Гц), 6,91 (4H, д, $J=8,7$ Гц), 6,81 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 5,91 (1H, т, $J=6,4$ Гц), 5,15 (2H, с), 5,04 (2H, с), 5,03 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,82 (3H, с), 3,79 (3H, с), 3,14 (2H, д, $J=6,5$ Гц), 2,75-2,73 (6H, шир.м), 1,29-1,24 (6H, м).

Стадія (3): Сполука X-3 + Сполука 136c → Сполука I-136

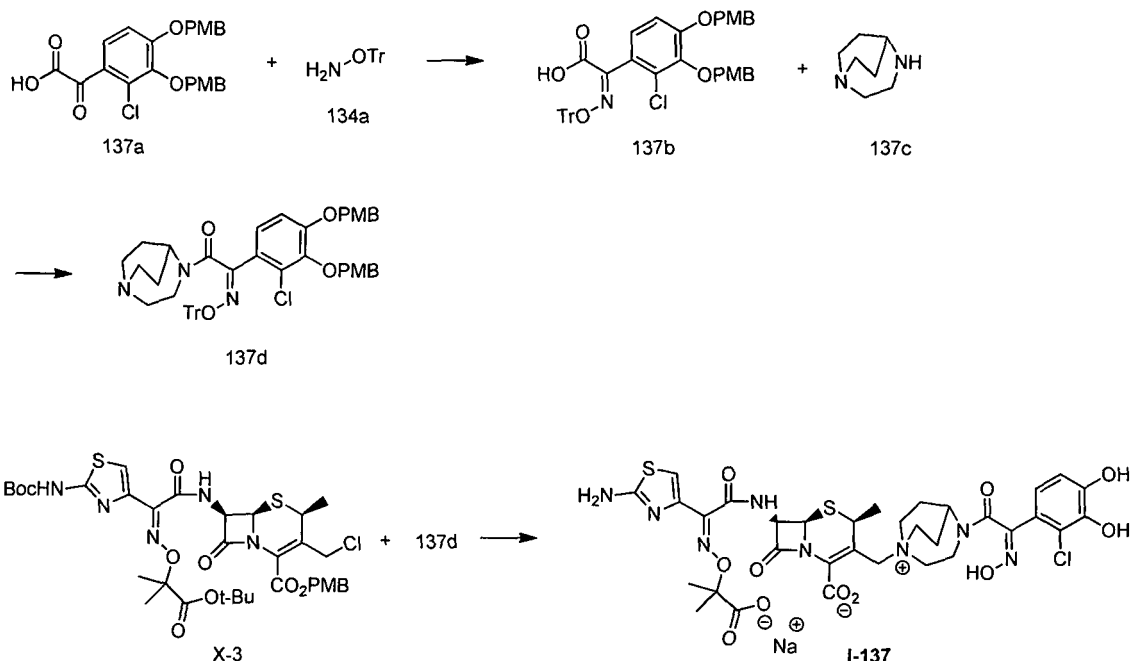
Із сполуки X-3 (1,0 г, 1,26 ммоль) і сполуки 136c (878 мг, 1,26 ммоль) отримували сполуку I-136 у вигляді безбарвного порошку, використовуючи такий самий метод, як на стадії (3) прикладу 131.

Отримана кількість: 400 мг (40 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,00 (1H, с), 6,95 (1H, д, $J=11,3$ Гц), 6,92 (1H, с), 5,84 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 5,45 (1H, д, $J=4,8$ Гц), 4,64 (1H, д, $J=14,2$ Гц), 4,06 (2H, т, $J=7,0$ Гц), 3,51-3,47 (6H, шир.м), 3,39 (3H, с), 1,96-1,94 (6H, шир.м), 1,56 (3H, д, $J=7,0$ Гц), 1,54 (3H, с), 1,50 (3H, с).

MS ($m+1$) = 819,54

Приклад 137: Синтез сполуки I-137



Стадія (1): Сполука 137a + Сполука 134a → Сполука 137b

Із сполуки 137a (4,39 г, 9,60 ммоль) і сполуки 134a (2,64 г, 9,60 ммоль) отримували сполуку 137b у вигляді коричневої олії, використовуючи такий самий метод, як на стадії (1) прикладу 131.

Отримана кількість: 2,57 г (38 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,51-7,43 (19H, м), 6,94-6,89 (2H, м), 6,82-6,79 (2H, м), 5,09-4,95 (4H, м), 3,84-3,74 (6H, м).

Стадія (2): Сполука 137b + Сполука 137c → Сполука 137d

Із сполуки 137b (2,57 г, 3,60 ммоль) і сполуки 137c (545 мг, 4,32 ммоль), отримували сполуку 137d у вигляді коричневої олії, використовуючи такий самий метод, як на стадії (2) прикладу 131.

Отримана кількість: 940 мг (32 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,34 (7H, дт, $J=25,1$, 7,5 Гц), 7,23 (13H, шир.с), 6,93 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 6,77 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 5,11 (2H, с), 4,98 (2H, с), 3,84 (3H, с), 3,73 (3H, с), 3,36 (2H, д, $J=5,3$ Гц), 2,99-2,79 (6H, м), 1,82-1,64 (6H, шир.м).

Стадія (3): Сполука X-3 + Сполука 137d → Сполука I-137

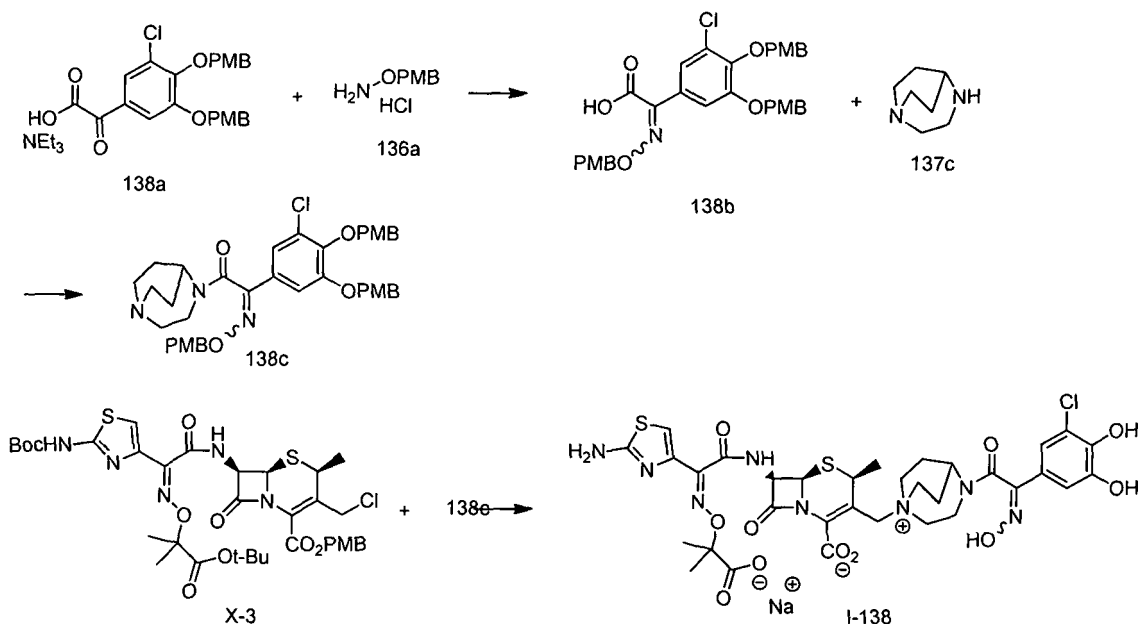
До розчину сполуки X-3 (908 мг, 1,14 ммоль) в диметилацетаміді (2,0 мл) додавали йодид натрію (342 мг, 2,29 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Суміш охолоджували до 0°C і потім додавали по краплях розчин сполуки 137d (800 мг, 1,14 ммоль) в диметилацетаміді (2,0 мл). Після перемішування при 0°C впродовж 2 годин, реакційну суміш повільно додавали до 5 % водного розчину хлориду натрію. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали водним розчином хлористоводневої кислоти і водою і суспендували у воді. Суспензію ліофілізували з отриманням неочищеного продукту у вигляді коричневої твердої речовини. Отриманий неочищений продукт використовували без очищення в наступній реакції.

До розчину неочищеного продукту в дихлорметані (12 мл) послідовно додавали анізол (1,25 мл, 11,4 ммоль) і розчин 2 моль/л хлориду алюмінію (5,7 мл, 11,4 ммоль) в нітродметані при -20°C . Після перемішування при 0°C впродовж 30 хвилин, до реакційної суміші додавали діізопропіловий ефір і невелику кількість води, і отриману суміш перемішували з утворенням осаду. Надосадову рідину видаляли декантацією. До нерозчинної речовини, що прилипає до стінок посудини, додавали розбавлений водний розчин хлористоводневої кислоти і ацетонітрил. Отриману суміш перемішували до повного розчинення речовини. Додавали смола HP20-SS. Ацетонітрил потім відганяли при зниженому тиску. Отриману рідку суміш очищали колонковою хроматографією на октадецилсиліл-зв'язаному силікагелі. Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску, і потім ліофілізували з отриманням сполуки I-137 у вигляді жовтого порошку.

Отримана кількість: 280 мг (29 %)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,05-6,97 (3H, м), 5,87-5,86 (1H, м), 5,46-5,45 (1H, м), 4,31-4,07 (5H, м), 3,81-3,51 (7H, м), 2,36-2,31 (4H, м), 1,59 (3H, д, $J=6,9$ Гц), 1,53 (3H, с), 1,51 (3H, с).

Приклад 138: Синтез сполуки I-138



Стадія (1): Сполука 138a + Сполука 136a → Сполука 138b

До розчину сполуки 138a (5,58 г, 10,0 ммоль) в метанолі (45 мл) додавали оцтову кислоту (0,572 мл, 10,0 ммоль), сполуку 136a (1,90 г, 10,0 ммоль) і триетиламін (1,39 мл, 10,0 ммоль) при 0°C. Після перемішування при 0°C впродовж 1 години, розчинник видаляли. Неочищений продукт розчиняли в етилацетаті і промивали водою, водним розчином хлористоводневої кислоти і сольовим розчином. Органічний шар фільтрували, сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 138b у вигляді коричневої олії. Сполуку 138b використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Отримана кількість: 5,92 г (100 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,36-7,31 (6H, м), 7,21 (2H, с), 6,92-6,90 (4H, м), 6,82 (2H, д, J=8,7 Гц), 5,23 (2H, с), 5,04 (2H, с), 4,99 (2H, с), 3,83 (3H, с), 3,81 (3H, с), 3,80 (3H, с).

Стадія (2): Сполука 138b + Сполука 137c → Сполука 138c

Із сполуки 138b (1,78 г, 3,0 ммоль) і сполуки 137c (492 мг, 3,9 ммоль) отримували сполуку 138c у вигляді жовтої піни, використовуючи такий самий метод, як на стадії (2) прикладу 131.

Отримана кількість: 800 мг (38 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,38-7,30 (6H, м), 7,23 (1H, д, J=5,1 Гц), 7,16 (1H, т, J=4,3 Гц), 6,91-6,84 (6H, м), 5,15 (2H, с), 5,08-5,06 (2H, м), 5,02-5,00 (2H, м), 4,70 (1H, шир.с), 3,83-3,77 (9H, м), 3,29-2,55 (8H, м), 1,92-1,73 (3H, м), 1,22-1,17 (2H, м).

Стадія (3): Сполука X-3 + Сполука 138c → Сполука I-138

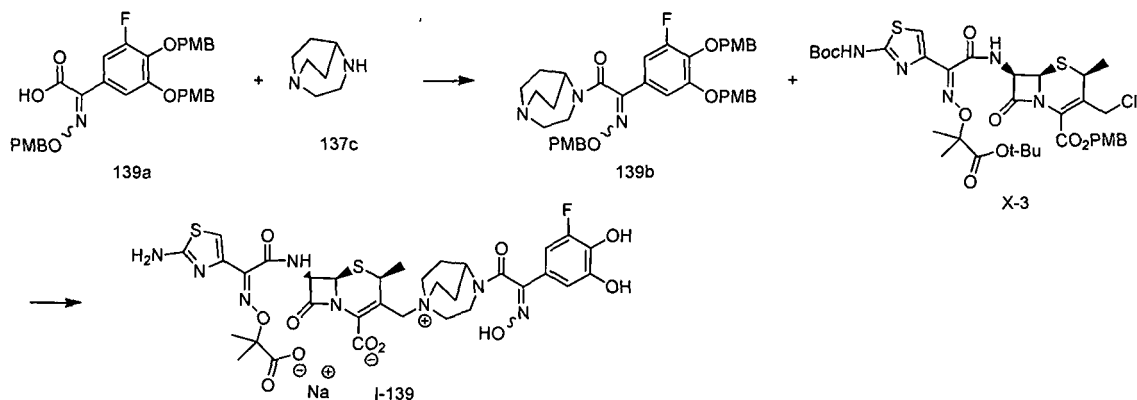
Із сполуки X-3 (908 мг, 1,14 ммоль) і сполуки 138c (800 мг, 1,14 ммоль) отримували сполуку I-138 у вигляді білого порошку, використовуючи такий самий метод, як на стадії (3) прикладу 137.

Отримана кількість: 320 мг (33 %, E/Z=29:64 або 64:29)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,11-7,09 (2H, м), 7,00 (1H, с), 5,85-5,84 (1H, м), 5,44 (1H, с), 4,87 (2H, т, J=27,9 Гц), 4,32 (1H, т, J=15,0 Гц), 4,13-0,05 (2H, м), 3,81-3,67 (7H, шир.м), 2,37 (4H, с), 1,59-1,56 (3H, м), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

MS (m+1) = 822,5

Приклад 139: Синтез сполуки I-139



Стадія (1): Сполука 139a + Сполука 137c → Сполука 139b

Із сполуки 139a (2,88 г, 5,0 ммоль) і сполуки 137c (757 мг, 6,0 ммоль) отримували сполуку 139b у вигляді жовтої піни, використовуючи такий самий метод, як на стадії (2) прикладу 131.

Отримана кількість: 861 мг (25 %)

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,34-7,27 (8H, м), 6,90-6,88 (4H, м), 6,82 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 5,14 (2H, с), 5,09-5,00 (4H, м), 4,69 (1H, с), 3,82-3,80 (9H, м), 3,27-3,18 (2H, шир.м), 3,08-2,82 (4H, м), 2,81-2,70 (2H, м), 2,60-2,53 (1H, м), 2,03-1,70 (3H, м), 1,42 (1H, шир.с).

Стадія (2): Сполука X-3 + Сполука 139b → Сполука I-139

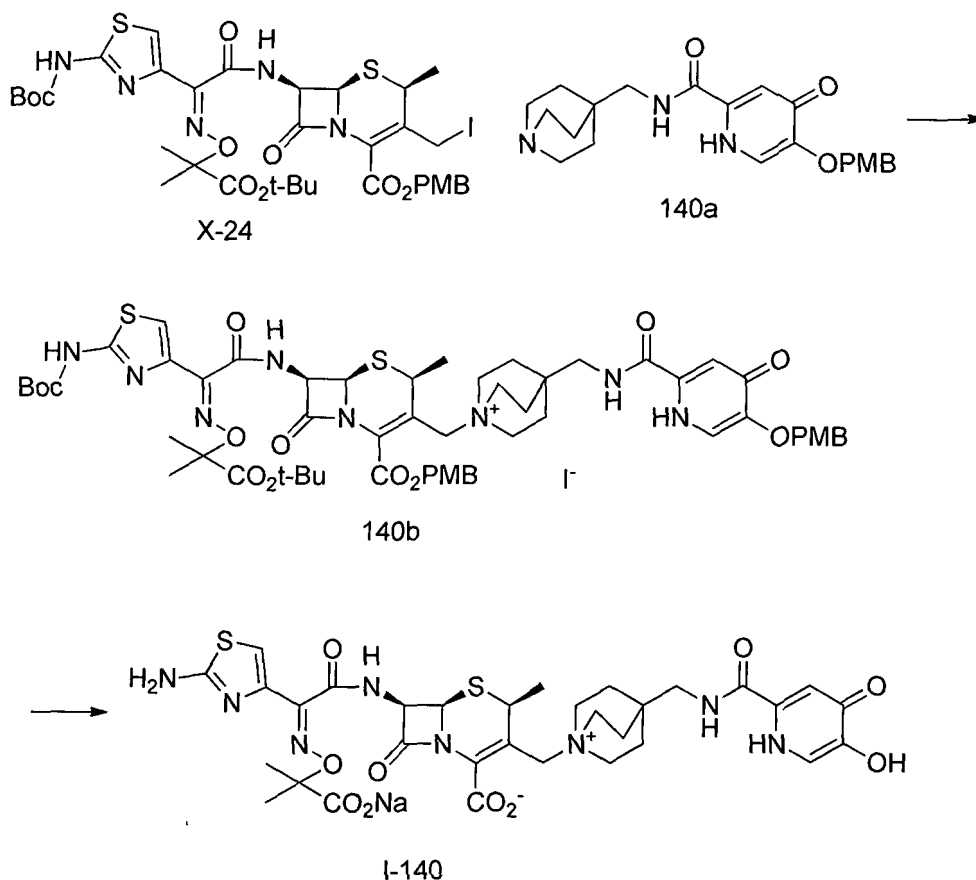
Із сполуки X-3 (1,0 г, 1,26 ммоль) і сполуки 139b (861 мг, 1,26 ммоль) отримували сполуку I-139 у вигляді безбарвного порошку, використовуючи такий самий метод, як на стадії (3) прикладу 137.

Отримана кількість: 320 мг (31 %, E/Z або Z/E=34:63)

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,00 (1H, с), 6,96 (2H, д, $J=11,7$ Гц), 5,86-5,84 (1H, м), 5,45-5,44 (1H, м), 4,33 (2H, т, $J=14,7$ Гц), 4,13-4,07 (2H, м), 3,87-3,49 (8H, м), 2,38-2,36 (4H, шир.м), 1,59-1,57 (3H, м), 1,52 (3H, с), 1,50 (3H, с).

MS ($m+1$) = 805,82

Приклад 140: Синтез сполуки I-140



Сполука X-24 + Сполука 140a → Сполука 140b → Сполука I-140

Сполуку X-24 (886 мг, 1,0 ммоль) і сполуку 140a (397 мг, 1,0 ммоль), яку синтезували відповідно до

методику, описаної в патентному документі WO2011125966A1, використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії (4) прикладу 107.

Отримана кількість: 334,2 мг (37 %)

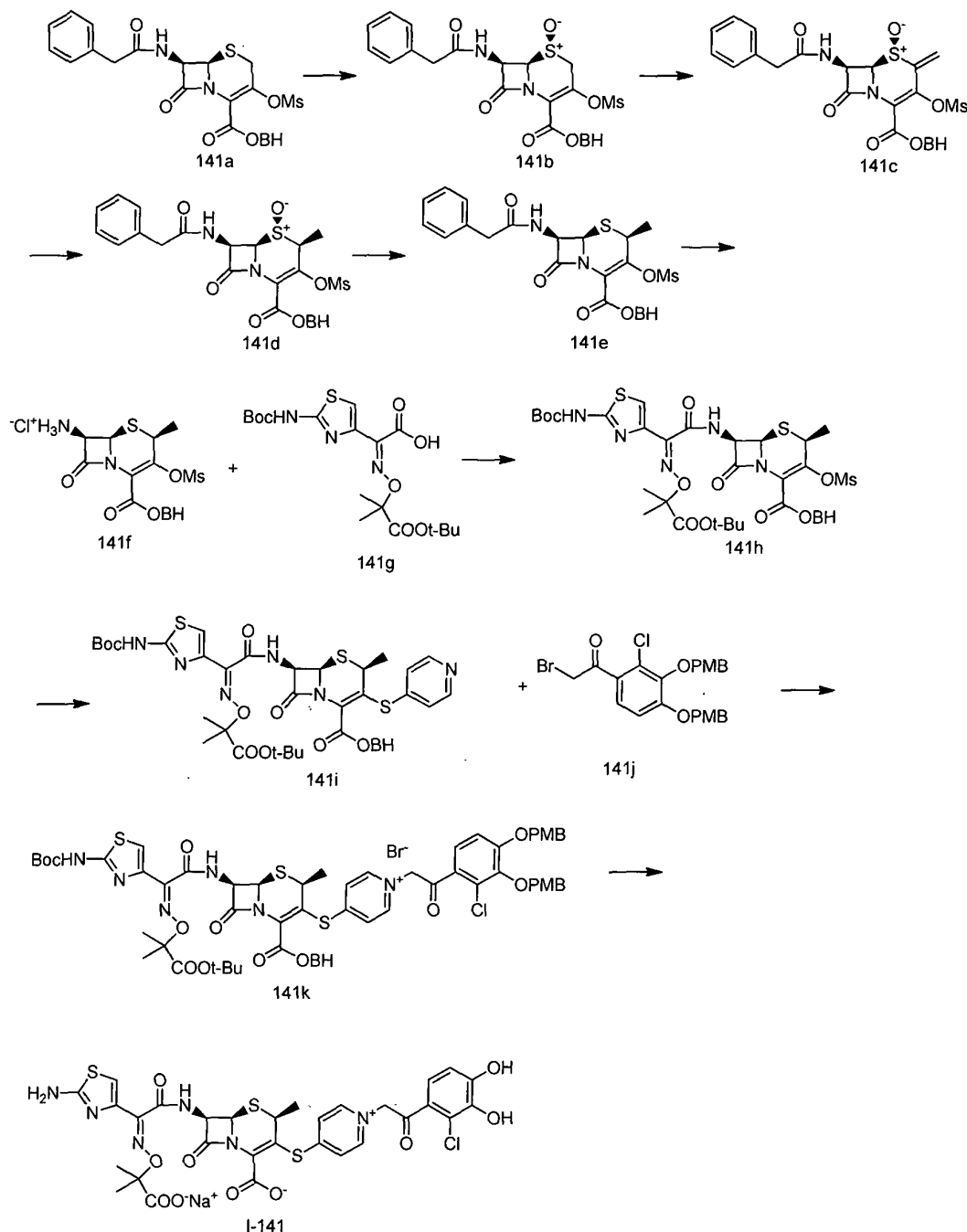
^1H -ЯМР (D_2O) δ : 7,78 (1H, c), 7,12 (1H, c), 7,00 (1H, c), 5,84 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 5,45 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 4,64 (1H, д, $J=14,3$ Гц), 4,11-4,05 (2H, м), 3,58-3,42 (6H, м), 3,39 (2H, c), 1,94 (6H, т, $J=7,8$ Гц), 1,56 (3H, д, $J=7,2$ Гц), 1,52 (3H, c), 1,50 (3H, c).

Елементний аналіз: $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_{6,1}$

Розраховано: C, 43,15; H, 5,57; N, 12,58; S, 7,20; Na, 2,58 (%)

Отримано: C, 43,10; H, 5,45; N, 12,82; S, 7,21; Na, 2,64 (%)

Приклад 141: Синтез сполуки I-141



Стадія (1): Сполука 141a → Сполука 141b

До охолодженого (0°C) розчину сполуки 141a (17,4 г, 30,0 ммоль) в DMA (200 мл) додавали 39 % пероцтову кислоту (5,69 мл, 33,0 ммоль). Після перемішування впродовж 1 години при 0°C , суміш гасили за допомогою 50 мл 10 % водного розчину бісульфіту натрію. Отриману тверду речовину збирали фільтрацією і промивали водою і ізопропанолом з отриманням 17,4 г сполуки 141b (98 %).

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,57 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,42-7,21 (м, 13H), 6,97 (с, 1H),

5,91 (дд, J=8,1, 4,5 Гц, 1H), 5,03 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,20 (д, J=18,1 Гц, 1H), 4,01 (д, J=18,1 Гц, 1H), 3,69 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,55 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,12 (с, 3H).

Стадія (2): Сполука 141b → Сполука 141c

До розчину сполуки 141b (17 г, 28,6 ммоль) в DMF (170 мл) додавали диметиламіну гідрохлорид (2,33 г, 28,6 ммоль) і 36 % ~ 38 % формалін (4,26 мл, 57,2 ммоль). Після перемішування впродовж 30 хвилин при 50°C, отриману суміш виливали у воду, потім отриману тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням 13,2 г сполуки 141c (76 %).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,59 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,42-7,23 (м, 14H), 6,95 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,05 (дд, J=8,3, 5,0 Гц, 1H), 5,25 (д, J=5,0 Гц, 1H), 3,69 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,58 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H).

Стадія (3): Сполука 141c → Сполука 141d

До охолодженого (-40°C) розчину боргідриду натрію (937 мг, 24,8 ммоль) в MeOH (300 мл) додавали по краплях розчин сполуки 141c (12,5 г, 20,6 ммоль) в 250 мл THF при температурі -40°C. Потім суміш перемішували при -40°C впродовж 30 хв і додавали TFA (0,163 мл, 2,12 ммоль). Потім суміш концентрували під вакуумом. Отриманий осад збирали фільтрацією і промивали за допомогою MeOH з отриманням 9,40 г сполуки 141d (75 %).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,61 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,44-7,22 (м, 13H), 6,95 (с, 1H), 5,94 (дд, J=3,5, 8,1 Гц, 1H), 5,18 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,06 (кв., J=7,7 Гц, 1H), 3,68 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,57 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,04 (с, 3H), 1,55 (д, J=7,7 Гц, 3H).

Стадія (4): Сполука 141d → Сполука 141e

До охолодженого (-40°C) розчину сполуки 141d (9,39 г, 15,4 ммоль) в DMF (100 мл) додавали трибромід фосфору (1,75 мл, 18,5 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували впродовж 15 хвилин при -40°C, і суміш розбавляли водою. Отриману тверду речовину збирали фільтрацією і промивали водою з отриманням 9,40 г сполуки 141e.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 9,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,42-7,19 (м, 13H), 6,90 (с, 1H), 5,83 (дд, J=8,4, 5,0 Гц, 1H), 5,41 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,26 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 3,60-3,50 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 1,48 (д, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія (5): Сполука 141e → Сполука 141f

До охолодженої (-20°C) суспензії пентахлориду фосфору (4,01 г, 19,2 ммоль) в дихлорметані (60,0 мл) додавали піридин (1,67 мл, 21,2 ммоль), потім сполуку 141e (5,7 г, 9,62 ммоль). Потім суміш перемішували впродовж 45 хвилин при 0°C, і суміш охолоджували до -40°C, потім додавали до цієї суміші однією порцією MeOH (23,4 мл, 577 ммоль). Суміш підігрівали до кімнатної температури і розбавляли водою і дихлорметаном. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували. До цієї суміші додавали 4 ммоль/л HCl в EtOAc (3,61 мл), потім цей розчин концентрували під вакуумом. Отриманий залишок, сполуку 141f, використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія (6): Сполука 141f + Сполука 141g → Сполука 141h

До охолодженого (-50°C) розчину сполуки 141f (9,62 ммоль) в дихлорметані (50,0 мл) додавали сполуку 141g (4,96 г, 11,5 ммоль) і фенілдіхлорфосфат (1,87 мл, 12,5 ммоль), потім N-метилморфолін (4,23 мл, 38,5 ммоль). Через 1 годину при -50°C реакційну суміш виливали у воду. Потім водний шар екстрагували етилацетатом, і об'єднані екстракти промивали водою і сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням 1,25 г сполуки 141h (25 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,29 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,42-7,28 (м, 11H), 6,94 (с, 1H), 6,06 (дд, J=9,0, 5,1 Гц, 1H), 5,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,15-4,02 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,63 (д, J=10,0 Гц, 3H), 1,52 (с, 15H), 1,41 (с, 9H).

Стадія (7): Сполука 141h → Сполука 141i

До охолодженого (0°C) розчину сполуки 141h (4,93 г, 5,57 ммоль) в тетрагідрофурані (50,0 мл) додавали діетиленфосфат броміду магнію (7,19 г, 27,9 ммоль), піридин-4-тіол (1,36 г, 12,3 ммоль) і карбонат калію (1,69 г, 12,3 ммоль). Після перемішування впродовж 2 годин при 0°C, реакційну суміш виливали у воду. Потім водний шар екстрагували етилацетатом, і об'єднані екстракти промивали водою і сольовим розчином, сушили (MgSO₄), фільтрували, і концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з отриманням 1,25 г сполуки 141i (25 %).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,39-8,32 (м, 1H), 7,44-7,21 (м, 13H), 7,08 (д, J=5,9 Гц, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,05 (дд, J=8,8, 5,1 Гц, 1H), 5,38 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,82 (кв., J=7,2 Гц, 1H), 1,63 (д, J=9,7 Гц, 6H), 1,53 (с, 9H), 1,42 (с, 9H).

Стадія (8): Сполука 141i + Сполука 141j → Сполука 141k

До охолодженого (0°C) розчину сполуки 141i (0,90 г, 1,00 ммоль) в DMF (3,00 мл) додавали сполуку 141j (0,56 г, 1,10 ммоль; отриману, як описано в патентному документі WO2013002215A1). Після перемішування впродовж ночі при 0°C, реакційну суміш виливали у воду. Потім водний шар екстрагували етилацетатом, і об'єднані екстракти промивали водою і сольовим розчином, сушили

(MgSO₄), фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок сполуки 141k використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія (9): Сполука 141k → Сполука I-141

До охолодженого (-20°C) розчину сполуки 141k в дихлорметані (15,0 мл) додавали анізол (1,09 мл, 10,0 ммоль) потім однією порцією розчин 2 моль/л хлориду алюмінію (5,00 мл, 10,0 ммоль) в нітрометані. Після перемішування впродовж 30 хвилин при -20°C, суміш гасили водою (15,0 мл). Отриманий осад розчиняли у водному розчині 2 моль/л хлористоводневої кислоти і ацетонітрилі. Водну фазу промивали діізопропіловим ефіром. До цієї водної фази додавали смолу HP20SS, і ацетонітрил відганяли при зниженому тиску. Суспензію, що залишилася, завантажували в попередню колонку із смолою HP20SS, сполучену з колонкою з октадецилсилілом, і очищали. До розчину отриманої цільової сполуки додавали 0,2 моль/л водний розчин гідроксиду натрію до тих пір, поки значення pH не досягало 6,0. Потім додавали шматочок сухого льоду. Отриманий розчин концентрували при зниженому тиску і потім ліофілізували з отриманням 508 мг сполуки I-141 (65 % із сполуки 141i)

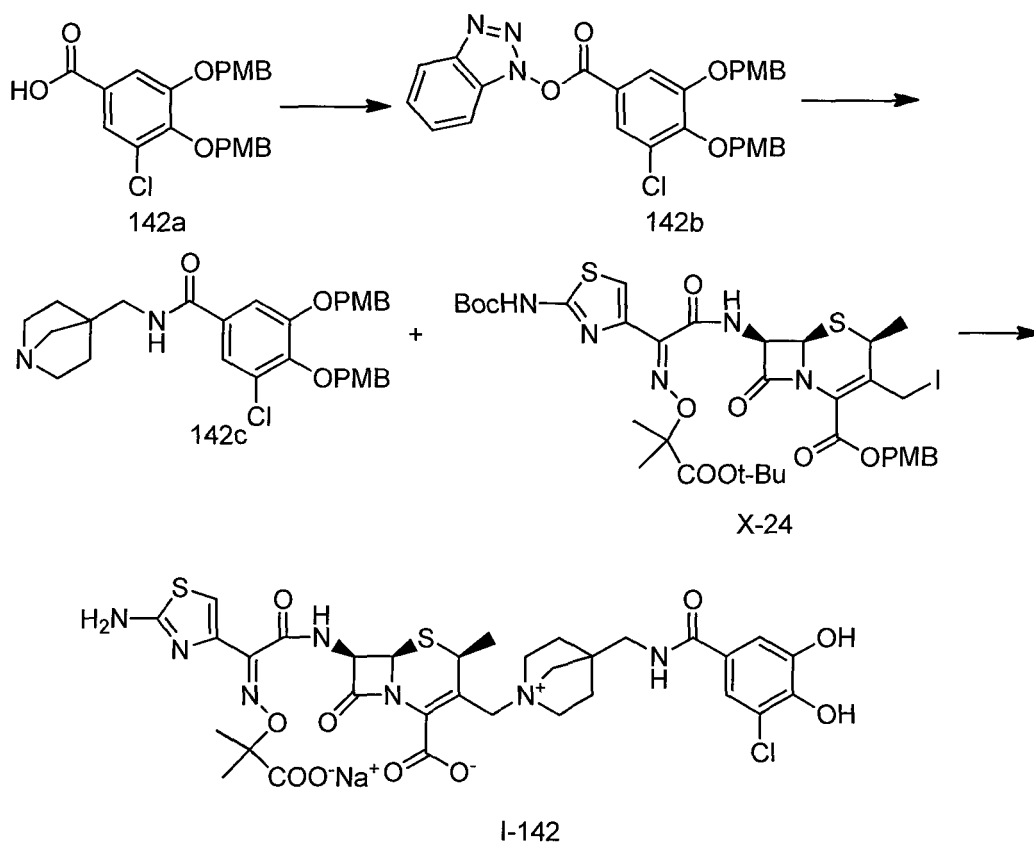
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 8,38 (д, J=6,6 Гц, 2H), 7,87 (д, J=6,6 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,93 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,85 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,65 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,22 (кв., J=7,2 Гц, 1H), 1,54-1,50 (м, 9H).

Елементний аналіз: C₃₀H₂₆ClN₆NaO₁₀S₃(H₂O)₅

Розраховано: C, 41,17; H, 4,15; N, 9,60; S, 10,99; Cl, 4,05; Na, 2,63 (%)

Отримано: C, 40,88; H, 4,16; N, 9,72; S, 11,00; Cl, 4,26; Na, 2,93 (%)

Приклад 142: Синтез сполуки I-142



Стадія (1): Сполука 142a → Сполука 142b

Сполуку 142a (12,8 г, 30,0 ммоль) використовували для синтезу сполуки 142b, яку отримували таким самим методом, як на стадії (1) прикладу 117.

Отримана кількість: 14,1 г (86 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,11 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,39 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,33 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,94 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,85 (д, J=8,3 Гц, 2H), 5,17 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,81 (с, 3H).

Стадія (2): Сполука 142b → Сполука 142c

Сполуку 142b (1,63 г, 3,00 ммоль) використовували для синтезу сполуки 142c, яку отримували таким самим методом, як на стадії (2) прикладу 117.

Отримана кількість: 1,53 г (95 %)

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,41 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,93 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,82 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,09 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,80 (с, 3H),

3,78 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,04-2,92 (м, 2H), 2,66-2,60 (м, 2H), 2,34 (с, 2H), 1,35-1,22 (м, 2H).

Стадія (3): Сполука 142с + Сполука X-24 → Сполука I-142

Сполуку X-24 (0,886 г, 1,00 ммоль) і сполуку 142с (0,537 г, 1,00 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як на стадії (4) прикладу 107.

Отримана кількість: 0,291 г (36 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,38 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,77 (д, J=4,7 Гц, 1H), 5,40 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,90 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,24 (д, J=14,4 Гц, 1H), 4,04 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 3,74-3,51 (м, 6H), 3,41 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,31 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,29-2,15 (м, 2H), 2,02-1,92 (м, 2H), 1,55 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,52-1,48 (м, 6H).

Елементний аналіз: C₃₂H₃₅ClN₇NaO₁₀S₂(H₂O)_{6,4}

Розраховано: С, 41,98; Н, 5,26; N, 10,71; Cl, 3,87; Na, 2,51 (%)

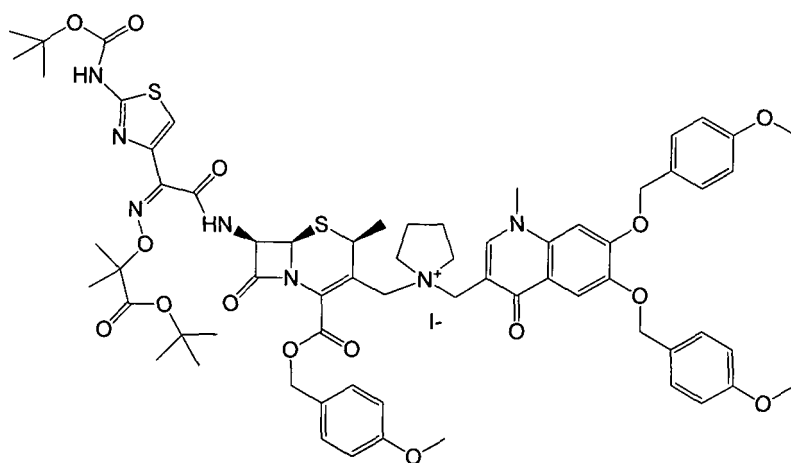
Отримано: С, 41,94; Н, 5,16; N, 10,87; Cl, 3,72; Na, 2,61 (%)

Приклад 143: Синтез сполуки I-143

Стадія (1): Сполука X-24 → Сполука 143а

сполука 143а:

1-((6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)-1-(((4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(((1-(трет-бутоксид)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)окси)іміно)-2-(2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)ацетамід)-2-(((4-метокси-бензил)окси)карбоніл)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло-[4.2.0]окт-2-ен-3-іл)метил)піролідін-1-ію йодид



143а

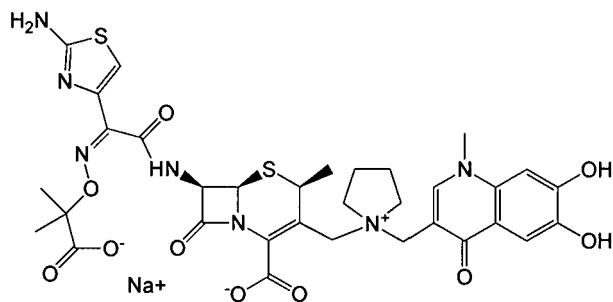
До 6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-1-метил-3-(піролідін-1-іл-метил)хінолін-4(1H)-ону (WO2013052568A1 0,588 г, 1,14 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C в атмосфері азоту додавали сполуку X-24 (1,063 г, 1,200 ммоль) (в DMF (5 мл). Суміш перемішували при цій температурі впродовж 3 годин і витримували в морозильнику впродовж ночі. Розчин виливали в охолоджений льодом 5 % водний розчин NaCl (100 мл), що містить NaHSO₃ (1 г), і перемішували впродовж 15 хвилин. Тверду речовину збирали фільтрацією, промивали водою і сушили, і очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі (CombiFlash RF), елюючи MeOH/DCM (0-20 %), з отриманням сполуки 143а (0,269 г, 15 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 1273,5.

Стадія (2): Сполука 143а → Сполука I-143

сполука I-143:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)окси)іміно) ацетамід)-3-(((1-((6,7-дигідрокси-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)піролідін-1-іл)-1-іл)-метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



I-143

До сполуки 143а (0,269 г, 0,142 ммоль) в DCM (1,5 мл) при 0°C додавали анізол (0,16 мл, 1,42 ммоль), потім TFA (0,50 мл, 6,5 ммоль). Суміш підігрівали до кімнатної температури і потім перемішували впродовж ночі. Додавали діізопропіловий ефір (30 мл), і суміш перемішували впродовж 10 хвилин. Отриманий осад збирали фільтрацією і промивали двічі діізопропіловим ефіром (2×5 мл). Тверду речовину розчиняли в суміші MeCN (6 мл), води (6 мл) і 2 М водного розчину HCl (1,5 мл) і додавали смолу HP20SS (6 г). Суміш концентрували насухо і завантажували в попередню колонку, що містить смолу HP20SS (10 г), і очищали автоматизованою хроматографією з оберненою фазою, елюючи за допомогою 0-20 % MeCN/вода, з отриманням (4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)окси)іміно)ацетамідо)-3-(((1-((6,7-дигідрокси-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)піролідін-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату (67 мг, 62 % вихід) у вигляді жовтувато-білої твердої речовини. Порцію цього продукту (56 мг, 0,074 ммоль) суспендували у воді (кваліфікації "для ВЕРХ", 10 мл) і охолоджували до 0°C. До інтенсивно перемішуваної суспензії повільно додавали 0,1н водний розчин NaOH (0,74 мл, 0,074 ммоль), використовуючи піпетку Еппендорфа. Після закінчення додавання, невеликий шматочок сухого льоду додавали для нейтралізації якого-небудь надлишку NaOH. Блідо-жовтий розчин потім піддавали ліофілізації з отриманням сполуки I-143 (57 мг) у вигляді жовтувато-білої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 756,2.

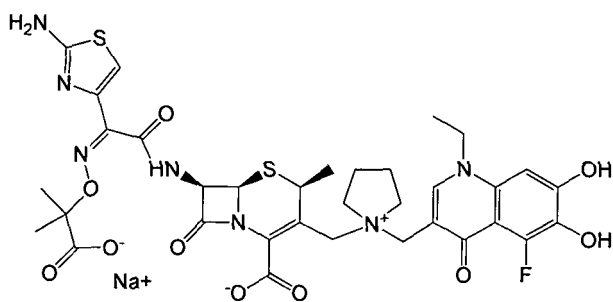
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,32-1,43 (м, 9H), 2,10 (д, J=10,86 Гц, 4H), 3,25 (шир.с, 3H), 3,48 (шир.с, 1H), 3,80 (с, 3H), 4,00 (д, J=6,57 Гц, 1H), 4,11 (д, J=14,40 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,78-4,81 (м, 1H), 5,35 (д, J=4,80 Гц, 1H), 5,70 (д, J=4,80 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 8,05 (с, 1H).

Сполуку, показану нижче, отримували таким самим методом, як в прикладі 143, із сполуки X-24 і кожного відповідного аміну, який синтезували відповідно до методики, описаної в патентному документі WO2013052568A1.

Приклад 144: Синтез сполуки I-144

сполука I-144:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)окси)іміно)ацетамідо)-3-(((1-((1-етил-5-фтор-6,7-дигідрокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)піролідін-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



I-144

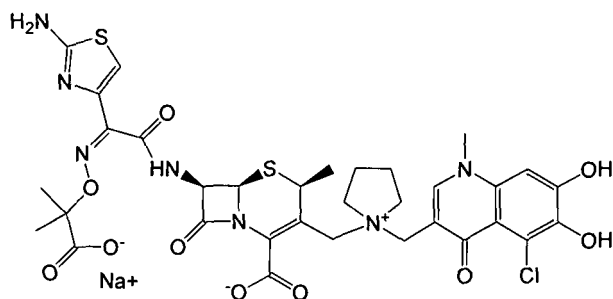
LCMS: (M+H)⁺: 788,1.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,24-1,48 (м, 12H), 1,99-2,23 (м, 4H), 3,22 (шир.с, 3H), 3,46 (д, J=3,28 Гц, 1H), 3,96-4,17 (м, 4H), 4,27 (шир.с, 2H), 4,79 (д, J=7,33 Гц, 1H), 5,35 (д, J=4,80 Гц, 1H), 5,70 (д, J=4,80 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 8,03 (с, 1H).

Приклад 145: Синтез сполуки I-145

сполука I-145:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)окси)іміно) ацетамідо)-3-(((1-((5-хлор-6,7-дигідрокси-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)піролідін-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



I-145

LCMS: $(M+H)^+$: 790,0.

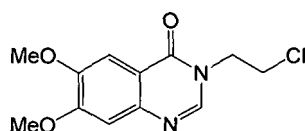
1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м.д. I, 27-1,50 (м, 9H), 2,08 (шир.с, 4H), 3,21 (д, $J=6,32$ Гц, 3H), 3,45 (шир.с, 1H), 3,63 (шир.с, 3H), 3,95-4,12 (м, 2H), 4,21 (шир.с, 2H), 4,78 (д, $J=11,62$ Гц, 1H), 5,36 (д, $J=4,80$ Гц, 1H), 5,70 (д, $J=4,80$ Гц, 1H), 6,65 (шир.с, 1H), 6,85 (с, 1H), 7,91 (шир.с, 1H).

Приклад 146: Синтез сполуки I-146

Стадія (1): 6,7-диметоксихіназолін-4(3H)-он → Сполука 146а

сполука 146а:

3-(2-хлоретил)-6,7-диметоксихіназолін-(3H)-он



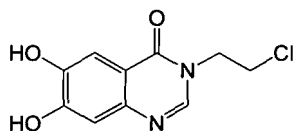
До розчину 6,7-диметоксихіназолін-4(3H)-ону (5,0 г, 24 ммоль) в DMF (100 мл) додавали по краплях 1-хлор-2-йодетан (3,48 мл, 48,5 ммоль) при 50°C, і суміш перемішували впродовж ночі. Додавали воду, суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили (Na_2SO_4), концентрували і очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі (10 % MeOH в DCM) з отриманням сполуки 146а (6,5 г, 96 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: $(M+H)^+$: 269,0.

Стадія (2): Сполука 146а → Сполука 146b

сполука 146b:

3-(2-хлоретил)-6,7-дигідроксихіназолін-4(3H)-он



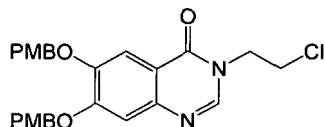
До розчину сполуки 146а в DCM (100 мл) додавали по краплях BBr_3 при -70°C, і суміш підігрівали до кімнатної температури і перемішували впродовж 1 години. До суміші додавали по краплях MeOH при 0°C, і потім розчинник видаляли під вакуумом. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (20 % MeOH в DCM) з отриманням сполуки 146b (5,7 г, 91 % вихід).

LCMS: $(M+H)^+$: 241,2.

Стадія (3): Сполука 146b → Сполука 146с

сполука 146с:

3-(2-хлоретил)-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)хіназолін-4(3H)-он



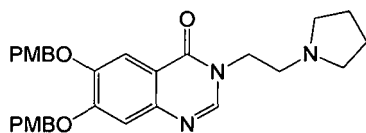
До розчину 1-(хлорметил)-4-метоксибензолу (14,8 г, 95,0 ммоль) в DMF (100 мл) додавали карбонат калію (16,4 г, 118 ммоль) і 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (14,8 г, 95,0 ммоль), і цю суміш перемішували при 50°C впродовж ночі. Додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували, і залишок очищали, використовуючи хроматографію на силікагелі (Combiflash RF), з отриманням сполуки 146с (7,8 г, 69 % вихід).

LCMS: $(M+H)^+$: 480,9.

Стадія (4): Сполука 146с → Сполука 146d

сполука 146d:

6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-3-(2-(піролідин-1-іл)етил)-хіназолін-4(3H)-он



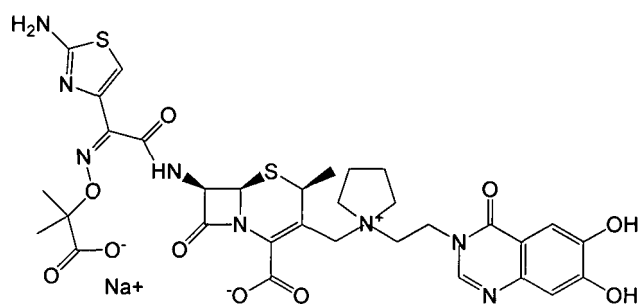
До розчину сполуки 146с (7,00 г, 14,6 ммоль) в DCM (150 мл) додавали DIPEA (6,36 мл, 36,4 ммоль) і піролідин (3,01 мл, 36,4 ммоль), і суміш нагрівали до 80°C. Реакційну суміш промивали 5 % водним розчином NaHCO_3 (40 мл), сольовим розчином і H_2O , і органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували, і залишок очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі (20 % MeOH в DCM) з отриманням сполуки 146d (2,9 г, 39 % вихід).

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 516,3.

Стадія (5): Сполука X-24 + Сполука 146d → Сполука I-146

Сполука I-146

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((1-(2-(6,7-дигідрокси-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)етил)піролідин-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабікло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



I-146

Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 143, використовуючи сполуки 146d і сполуку X-24.

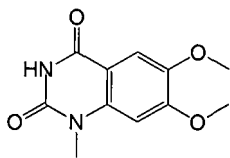
^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м.д. 1,37 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,47 (д, $J=7,07$ Гц, 3H), 2,13 (шир.с, 4H), 3,35-3,60 (м, 5H), 3,68 (д, $J=10,61$ Гц, 1H), 3,99 (кв., $J=6,99$ Гц, 1H), 4,19 (д, $J=14,15$ Гц, 1H), 4,24-4,41 (м, 2H), 5,00 (д, $J=14,15$ Гц, 1H), 5,34 (д, $J=5,05$ Гц, 1H), 5,69 (д, $J=4,80$ Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 8,00 (с, 1H).

Приклад 147: Синтез сполуки I-147

Стадія (1): 6,7-диметоксихіназолін-2,4(1H, 3H)-діон → Сполука 147а

сполука 147а:

6,7-диметокси-1-метилхіназолін-2,4(1H, 3H)-діон



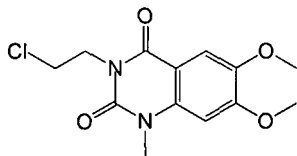
До суспензії 6,7-диметоксихіназолін-2,4(1H, 3H)-діону (40,0 г, 180 ммоль) у безводному хлороформі (300 мл) додавали (Е)-триметилсиліл N-(триметилсиліл)ацетімідат (156 мл, 630 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі до тих пір, поки не отримували прозорий розчин (2 години). Потім додавали йодметан (168 мл, 2700 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 48 годин. Потім розчин охолоджували до кімнатної температури, додавали насичений водний розчин NaHCO_3 (30 мл), і осад збирали фільтрацією з отриманням сполуки 147а (38 г, 89 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 237,1.

Стадія (2): Сполука 147а → Сполука 147b

сполука 147b:

3-(2-хлоретил)-6,7-диметокси-1-метилхіназолін-2,4(1H, 3H)-діон



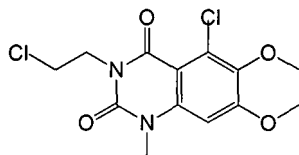
До розчину сполуки 147a (28,0 г, 119 ммоль) в DMF (20 мл) додавали карбонат цезію (77,0 г, 237 ммоль), потім 1-хлор-2-йодетан (21,6 мл, 237 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C впродовж ночі. Додавали воду, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин. Білий осад збирали фільтрацією і промивали водою з отриманням сполуки 147b (29 г, 82 % вихід). Неочищену суміш використовували на наступній стадії без очищення.

LCMS: $(M+H)^+$: 299,0.

Стадія (3): Сполука 147b → Сполука 147c

сполука 147c

5-хлор-3-(2-хлоретил)-6,7-диметокси-1-метилхіназолін-2,4(1H, 3H)-діон



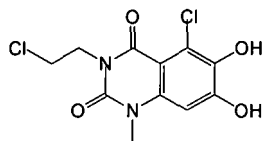
3-(2-хлоретил)-6,7-диметокси-1-метилхіназолін-2,4(1H, 3H)-діон, сполуку 147b, (29 г, 97 ммоль) і 1-хлорпіролідін-2,5-діон (19,5 г, 146 ммоль) суспендували в DMF (40 мл) і нагрівали при 95°C впродовж 0,5 години. До суміші додавали воду і етилацетат (300 мл). Органічну фазу відділяли, і водну фазу екстрагували етилацетатом (2×300 мл). Об'єднані органічні фази сушили, фільтрували і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-15 %, EtOAc в гексані) з отриманням сполуки 147c (10 г, 31 % вихід).

LCMS: $(M+H)^+$: 333,0.

Стадія (4): Сполука 147c → Сполука 147d

сполука 147d:

5-хлор-3-(2-хлоретил)-6,7-дигідрокси-1-метилхіназолін-2,4(1H, 3H)-діон



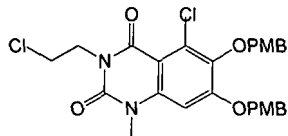
До розчину сполуки 147c (10 г, 30,0 ммоль) в DCM (25 мл) додавали BBr_3 (14,2 мл, 150 ммоль) при -78°C. Суміш підігрівали до кімнатної температури і перемішували впродовж 2 годин. Суміш розбавляли за допомогою MeOH і кілька разів відганяли метанол з отриманням сполуки 147d (8,8 г, 96 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

LCMS: $(M+H)^+$: 30,9.

Стадія (5): Сполука 147d → Сполука 147e

сполука 147e:

5-хлор-3-(2-хлоретил)-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-1-метилхіназолін-2,4(1H, 3H)-діон



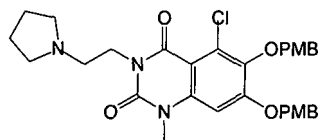
До розчину сполуки 147d (4,40 г, 10,1 ммоль) в DMF (120 мл) додавали карбонат цезію (9,87 г, 30,3 ммоль), потім 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (5,50 мл, 40,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C впродовж 5 годин. Додавали воду, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин. Жовтий осад збирали фільтрацією і промивали водою. Неочищений матеріал очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі, використовуючи 40 г колонку і елюючи сумішшю EA/гексан (0-30 %), з отриманням сполуки 147e (2,3 г, 42 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: $(M+H)^+$: 545,1.

Стадія (6): Сполука 147e → Сполука 147f

сполука 147f:

5-хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-1-метил-3-(2-(піролідін-1-іл)етил)хіназолін-2,4(1H, 3H)-діон



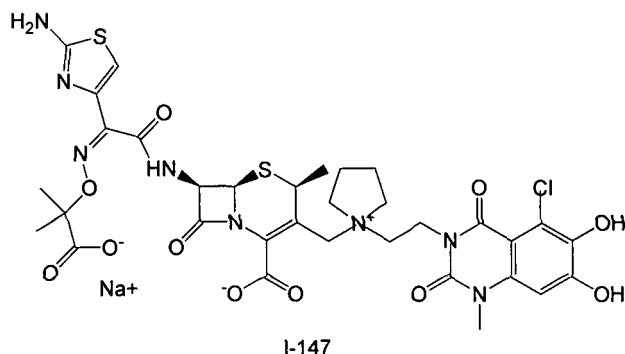
Розчин сполуки 147e (2,3 г, 4,2 ммоль), DIPEA (1,363 г, 10,54 ммоль) і піролідину (0,750 г, 10,5 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 6 годин. Додавали воду, і продукт екстрагували за допомогою DCM. Органічну фазу промивали водним розчином NaHCO_3 , сольовим розчином і потім сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищений матеріал очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі, використовуючи 24 г колонку і елюючи за допомогою 0-5 % MeOH в DCM, з отриманням сполуки 147f (1 г, 41 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 580,3.

Стадія (7): Сполука X-24 + Сполука 147f → Сполука I-147

сполука I-147:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((1-(2-(5-хлор-6,7-дигідрокси-1-метил-2,4-діоксо-1,2-дигідрохіназолін-3(4H)-іл)-етил)піролідін-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



I-147

Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 143, використовуючи сполуку 147f і сполуку X-24.

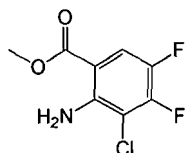
LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 821,0.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м.д. 1,38 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,48 (д, $J=6,82$ Гц, 3H), 2,12 (шир.с, 4H), 3,32 (шир.с, 3H), 3,35-3,66 (м, 6H), 3,98-4,07 (м, 1H), 4,16-4,36 (м, 3H), 4,98 (д, $J=1,15$ Гц, 1H), 5,37 (д, $J=4,80$ Гц, 1H), 5,68 (д, $J=4,29$ Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,91 (с, 1H).

Приклад 148: Синтез сполуки I-148

Стадія (1): Метил 2-аміно-4,5-дифторбензоат → Сполука 148a

сполука 148a: Метил 2-аміно-3-хлор-4,5-дифторбензоат



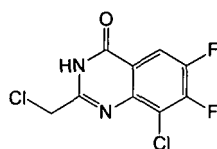
Метил 2-аміно-4,5-дифторбензоат (40,0 г, 214 ммоль) і NCS (25,9 г, 194 ммоль) суспендували в DMF (10 мл) і нагрівали при 95°C впродовж 30 хвилин. До суміші додавали воду і DCM. Органічну фазу відділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою DCM (2×10 мл). Об'єднану органічну фазу сушили, фільтрували і концентрували. Отриманий залишок очищали хроматографією з нормальними фазами (0-40 % EtOAc в гексані) з отриманням сполуки 148a (11 г, 26 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 221,9.

Стадія (2): Сполука 148a → Сполука 148b

сполука 148b:

8-хлор-2-(хлорметил)-6,7-дифторхіназолін-4(3H)-он

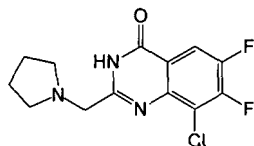


Хлористий водень барботували через розчин сполуки 148a (150 мл, 2380 ммоль) до тих пір, поки осад, що утворився спочатку, не розчинився. Цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. До реакційної суміші додавали воду, і отриманий осад збирали фільтрацією і сушили під високим вакуумом з отриманням сполуки 148b (8,0 г, 67 % вихід) у вигляді сірої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 264,9.

Стадія (3): Сполука 148b → Сполука 148c
сполука 148c:

8-хлор-6,7-дифтор-2-(піролідин-1-ілметил)хіназолін-4(3H)-он

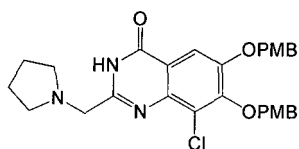


До розчину сполуки 148b (5,00 г, 18,9 ммоль) в DCM (120 мл) додавали по краплях розчин піролідину (3,90 мл, 47,2 ммоль) в DCM, і цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційну суміш промивали сольовим розчином (×3), і органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням сполуки 148c (5,0 г, 88 % вихід) у вигляді білої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 300,3.

Стадія (4): Сполука 148c → Сполука 148d
сполука 148d:

8-хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-2-(піролідин-1-іл-метил)хіназолін-4(3H)-он

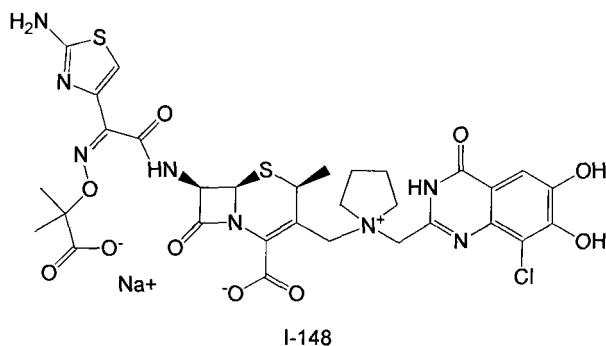


Суміш (4-метоксифеніл)метанолу (46,1 г, 334 ммоль) і сполуки 148c (5,00 г, 16,7 ммоль) нагрівали при 80°C впродовж вихідних днів. До реакційної суміші додавали воду і доводили значення pH до 2, використовуючи 2N водний розчин HCl, і продукт екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар промивали сольовим розчином і концентрували, і залишок очищали автоматизованою хроматографією з оберненою фазою (70 % MeCN в H₂O, що містить 0,1 % TFA). Об'єднані фракції потім нейтралізовували, використовуючи 2N розчин NaOH, і продукт екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар сушили, фільтрували, концентрували і потім повторно очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі з отриманням сполуки 148d (350 мг, 3,9 % вихід).

LCMS: (M+H)⁺: 536,0.

Стадія (5): Сполука X-24 + Сполука 148d → Сполука I-148
сполука I-148:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((1-((8-хлор-6,7-дигідроксі-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)метил) піролідин-1-ій-1-іл)-метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 143, використовуючи сполуку 148d і сполуку X-24.

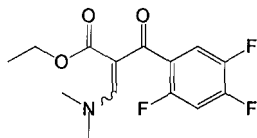
LCMS: (M+H)⁺: 777,1.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,35 (с, 9H), 2,14 (шир.с, 4H), 3,51-4,03 (м, 6H), 4,43 (кв., J=15,49 Гц, 2H), 4,93 (д, J=13,89 Гц, 2H), 5,10 (д, J=5,05 Гц, 1H), 5,63 (д, J=4,80 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 7,29 (с, 1H).

Приклад 149: Синтез сполуки I-149

Стадія (1): 2,4,5-трифторбензоїл хлорид → Сполука 149a

сполука 149a: Етил 3-(диметиламіно)-2-(2,4,5-трифтор-бензоїл)акрилат



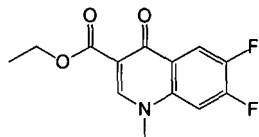
Розчин 2,4,5-трифторбензоїлхлориду (50 г, 257 ммоль) в толуолі додавали по краплях до розчину триетиламіну (107 мл, 771 ммоль) і етил 3-(диметиламіно) акрилату (44,2 г, 308 ммоль) в толуолі (500 мл). Суміш перемішували при 90°C впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджували і потім промивали водою і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з отриманням сполуки 149a (75 г, 97 % вихід) у вигляді коричневої олії. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 302,0,

Стадія (2): Сполука 149a → Сполука 149b

сполука 149b:

Етил 6,7-дифтор-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилат



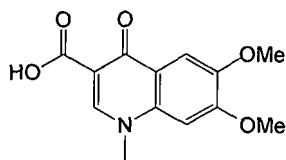
Розчин сполуки 149a (70 г, 232 ммоль) в етанолі (200 мл) і діетиловому ефірі (400 мл) додавали до метанаміну (54,7 мл, 465 ммоль). Потім суміш перемішували впродовж 2 годин при кімнатній температурі, аналіз суміші методом LCMS показував, що реакція пройшла повністю. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, маслянистий залишок розчиняли в DMF (500 мл) і додавали карбонат калію (96,0 г, 697 ммоль). Суміш перемішували при 100°C впродовж 2 годин. До реакційної суміші додавали холодну воду. Отриманий осад збирали фільтрацією і сушили з отриманням сполуки 149b (45 г, 73 % вихід).

LCMS: (M+H)⁺: 267,9.

Стадія (3): Сполука 149b → Сполука 149c

сполука 149c:

6,7-Диметокси-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота



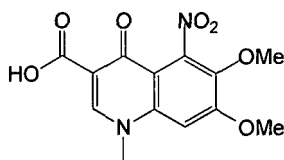
Суміш сполуки 149b (45,0 г, 168 ммоль), гідроксиду калію (472 г, 8420 ммоль) і метанолу (1 л) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 6 годин. Величину pH розчину доводили до 2, і суміш концентрували під вакуумом. Отриманий залишок розтирали з водою з отриманням сполуки 149c (35 г, 79 % вихід) у вигляді біло-жовтої твердої речовини. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 264,0.

Стадія (4): Сполука 149c → Сполука 149d

сполука 149d:

6,7-Диметокси-1-метил-5-нітро-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота



В'язкий темний розчин сполуки 149c (35 г, 133 ммоль), розчиненої в сірчаній кислоті (354 мл, 6648 ммоль), охолоджували до 0°C і додавали невеликими порціями калій пероксоазотну кислоту (16,1 г, 160 ммоль). Температуру реакційної суміші підтримували нижче 10°C за допомогою водяної бані з льодом. Після завершення додавання, суміш витримували при 10°C впродовж 1 години, і потім нагрівали до кімнатної температури. Суміш перемішували при цій температурі впродовж 2 годин, після чого виливали в суміш води і льоду (800 мл). Жовту тверду речовину, що випала в осад, збирали

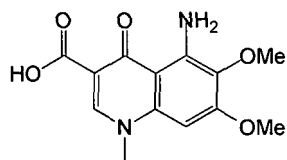
фільтрацією і промивали водою і етанолом. Тверду речовину сушили під вакуумом з отриманням сполуки 148d (30 г, 73 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 337,4

Стадія (5): Сполука 149d → Сполука 149e

сполука 149e:

5-Аміно-6,7-диметокси-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота



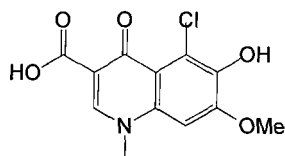
Розчин сполуки 149d (30 г, 89 ммоль) в суміші етанолу (300 мл) і води (300 мл) обробляли сульфідом натрію·9H₂O (214 г, 892 ммоль) впродовж 2 годин при 90°C. Потім суміш охолоджували, виливали в холодну воду, і величину рН розчину доводили до 2. Отриманий жовтий осад збирали фільтрацією, промивали водою і сушили з отриманням сполуки 148e (24 г, 97 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 279,0

Стадія (6): Сполука 149e → Сполука 149f

сполука 149f:

5-Хлор-6-гідрокси-7-метокси-1-метил-4-оксо-1,4-дигідро-хінолін-3-карбонова кислота



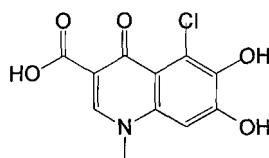
До блідо-коричневої суспензії сполуки 149e (24 г, 69 ммоль) в концентрованій водній HCl (120 мл) додавали по краплях розчин нітрозоаміду натрію (4,69 г, 69,0 ммоль) у воді (40 мл) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. До помаранчевої суспензії додавали водний розчин HCl (180 мл), і суміш нагрівали при 95°C впродовж 6 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і потім виливали у воду, і осад збирали фільтрацією і сушили з отриманням сполуки 149f (13 г, 66 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 283,9.

Стадія (7): Сполука 149f → Сполука 149g

сполука 149g:

5-Хлор-6,7-дигідрокси-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота



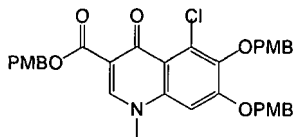
До розчину сполуки 149f (17,6 мл, 45,8 ммоль) в DCM (300 мл) додавали BBr₃ (15,2 мл, 160 ммоль) при -78°C. Суміш підігрівали до кімнатної температури і перемішували впродовж ночі. Суміш розбавляли за допомогою MeOH і проводили кілька разів відгонку з отриманням сполуки 149g (11 г, 89 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищений продукт використовували на наступній стадії реакції без додаткового очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 269,9.

Стадія (8): Сполука 149g → Сполука 149h

сполука 149h:

4-метоксибензил 5-хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилат



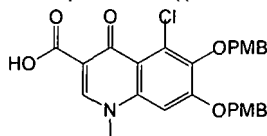
До розчину сполуки 149g (11 г, 40,8 ммоль) в DMF (250 мл) додавали карбонат цезію (39,9 г, 122 ммоль), потім 1-(хлор-метил)-4-метоксибензол (22,2 мл, 163 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 55°C впродовж 5 годин. Додавали воду, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин. Жовтий осад збирали фільтрацією і промивали водою з отриманням сполуки 149h (20 г, 78 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищену суміш використовували на наступній стадії без очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 630,3.

Стадія (9): Сполука 149h → Сполука 149j

сполука 149j:

5-Хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота



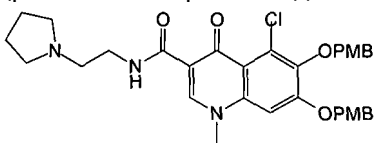
До суспензії сполуки 149h (20,0 г, 31,7 ммоль) в суміші метанолу (120 мл) і води (60 мл) додавали порціями KOH (3,56 г, 63,5 ммоль). Отриману суміш перемішували при 90°C впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок потім розбавляли водою, і величину pH розчину доводили до 1, використовуючи 2н водний розчин HCl. Осад збирали фільтрацією і сушили з отриманням сполуки 149j (13,5 г, 83 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 510,2

Стадія (10): Сполука 149j → Сполука 149k

сполука 149k:

5-Хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-1-метил-4-оксо-N-(2-(піролідин-1-іл)етил)-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід



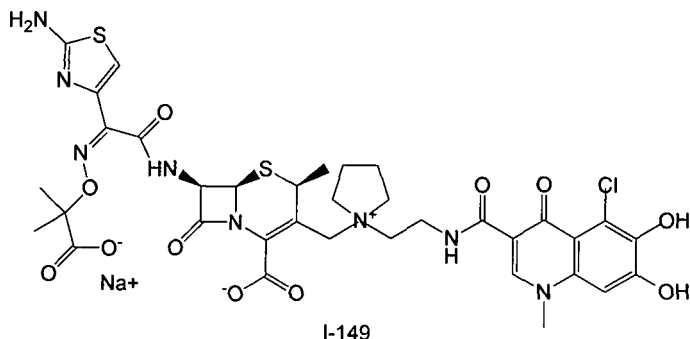
До розчину сполуки 149j (2,0 г, 2,7 ммоль) в DMF (100 мл) додавали HATU (1,03 г, 2,71 ммоль) і DIPEA (1,42 мл, 8,12 ммоль), і суміш перемішували впродовж 0,5 години. До цієї суміші додавали 2-(піролідин-1-іл)етанамін (0,34 мл, 2,7 ммоль). Аналіз реакційної суміші методом LCMS показав, що реакція пройшла повністю через 1 годину. Додавали воду, і суміш екстрагували за допомогою DCM і промивали сольовим розчином. Неочищений матеріал очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі, використовуючи 24 г колонку і елюючи 0-20 % MeOH/DCM. Чистий продукт потім промивали водним розчином бікарбонату натрію і потім очищали, колонку з 4 г силікагелю і елюючи 0-20 % MeOH/DCM, з отриманням сполуки 149k (1,3 г, 79 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 606,3

Стадія (11): Сполука X-24 + Сполука 149k → Сполука I-149

сполука I-149:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-(((1-(2-(5-хлор-6,7-дигідрокси-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамідо)-етил)піролідин-1-іл)-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 143, використовуючи сполуку 149k і сполуку X-24.

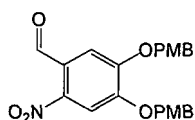
LCMS: (M+H)⁺: 777,1.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,36 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,47 (шир.с, 3H), 1,99-2,22 (м, 4H), 3,27-4,28 (м, 13H), 4,90 (шир.с, 1H), 5,37 (д, J=4,80 Гц, 1H), 5,76 (шир.с, 1H), 6,47 (шир.с, 1H), 6,85 (с, 1H), 8,10 (шир.с, 1H).

Приклад 150: Синтез сполуки I-150

Стадія (1): 4,5-дигідрокси-2-нітробензальдегід → Сполука 150a
сполука 150a:

4,5-Біс((4-метоксибензил)окси)-2-нітробензальдегід

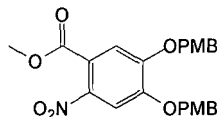


До розчину 4,5-дигідрокси-2-нітробензальдегіду (79,0 г, 431 ммоль) в DMF (500 мл) додавали K₂CO₃ (179 г, 1300 ммоль), потім 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (129 мл, 949 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C впродовж 2 годин. Суміш виливали в суміш води і льоду, і отриману суспензію фільтрували з отриманням жовтої твердої речовини, яку сушили і використовували на наступній стадії без додаткового очищення (152 г, 83 % вихід).

Стадія (2): Сполука 150a → Сполука 150b

сполука 150b:

Метил 4,5-біс((4-метоксибензил)окси)-2-нітробензоат



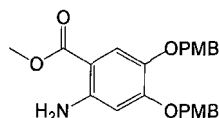
До суспензії сполуки 150a (152 г, 359 ммоль) в MeOH (1,2 л) і DCM (300 мл), додавали KOH (101 г, 1800 ммоль) і I₂ (182 г, 718 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1,5 годин. Додавали насичений водний розчин бісульфіту натрію (300 мл), і було відмічено, що каштановий колір суміші зникав. Органічну фазу концентрували, і потім до суміші додавали EtOAc (500 мл). Органічну фазу відділяли, і водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (2×500 мл). Об'єднану органічну фазу сушили, фільтрували і концентрували з отриманням сполуки 150b (128 г, 79 % вихід) у вигляді червоної олії.

LCMS: (M+H)⁺: 454,1.

Стадія (3): Сполука 150b → Сполука 150c

сполука 150c:

Метил 2-аміно-4,5-біс((4-метоксибензил)окси)бензоат



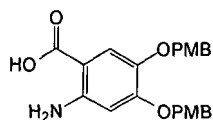
Суміш сполуки 150b (128 г, 282 ммоль), заліза (126 г, 2260 ммоль) і хлориду амонію (151 г, 2820 ммоль) у воді (400 мл) і метанолі (1200 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 1 години. Суміш фільтрували, і зібрану тверду речовину промивали за допомогою DCM. Фільтрат концентрували під вакуумом для видалення органічних розчинників. Потім до отриманого водного

розчину додавали DCM (500 мл), органічну фазу відділяли, і водну фазу екстрагували за допомогою DCM (2×300 мл). Об'єднані органічні екстракти концентрували з отриманням сполуки 150с (100 г, 84 % вихід) у вигляді сірої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 424.0.

Стадія (4): Сполука 150с → Сполука 150d
сполука 150d:

2-Аміно-4,5-біс((4-метоксибензил)окси)бензойна кислота

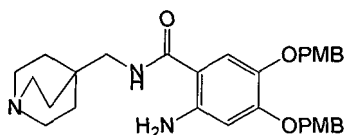


До розчину сполуки 150с (10,0 г, 23,6 ммоль) у воді (100 мл) і метанолі (100 мл) додавали гідроксид натрію (4,72 г, 118 ммоль). Суміш перемішували при 80°C впродовж 1 години. Метанол видаляли під вакуумом і додавали лимонну кислоту для доведення величини pH розчину до ~6. Суміш потім екстрагували з допомогою DCM (3×100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували з отриманням сполуки 150d (8,2 г, 85 % вихід) у вигляді жовтуватої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 410,3.

Стадія (5): Сполука 150d → Сполука 150e
сполука 150e:

2-аміно-4,5-біс((4-метоксибензил)окси)-N-(хінуклідин-4-іл-метил)бензамід

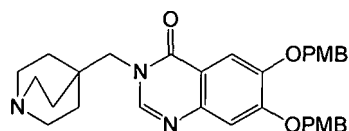


До розчину сполуки 150d (3,00 г, 7,33 ммоль) в DMF (50 мл) додавали HATU (3,34 г, 8,79 ммоль) і DIPEA (3,84 мл, 22,0 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Потім додавали хінуклідин-4-ілметанамін (WO2011125966A1, 1,13 г, 8,06 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. До суміші додавали воду і EtOAc. Органічну фазу відділяли, водну фазу тричі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), фільтрували, і концентрували під вакуумом. Залишок очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі (0-10 % розчинника В в розчиннику А; розчинник А=DCM, розчинник В=10:90:1 MeOH:DCM:NH₄OH, 40 г колонка) з отриманням сполуки 150e (2,88 г, 74 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 532,5.

Стадія (6): Сполука 150e → Сполука 150f
сполука 150f:

6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-3-(хінуклідин-4-ілметил)-хіназолін-(3H)-он

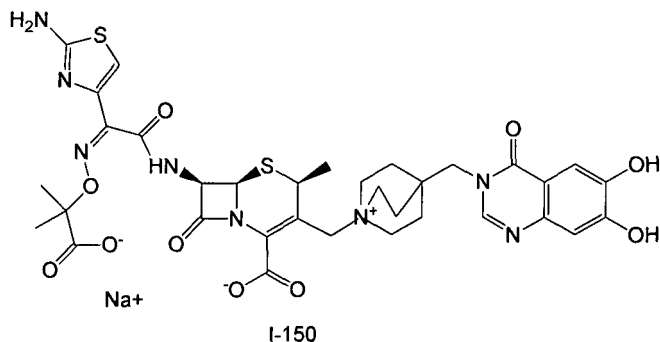


Суміш сполуки 150e (2,88 г, 5,42 ммоль) і триметоксиметану (2,97 мл, 27,1 ммоль) в метанолі (100 мл) нагрівали до 120°C впродовж ночі. Розчинник видаляли під вакуумом, і залишок очищали хроматографією на силікагелі в системі Combiflash (0-10 % розчинника В в розчиннику А; розчинник А=DCM, розчинник В=10:90:1 MeOH:DCM:NH₄OH, 24 г колонка). Зібрану коричневу речовину розчиняли в DCM і промивали водою. Органічний шар концентрували, і залишок додатково очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі (0-10 % MeOH/DCM, 4 г колонка) з отриманням сполуки 150f (0,68 г, 23 % вихід) у вигляді білувато-жовтої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 542,5.

Стадія (11): Сполука X-24 + Сполука 150f → Сполука I-150
сполука I-150:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)окси)іміно) ацетамідо)-3-((4-((6,7-дигідрокси-4-оксо-хіназолін-3(4H)-іл)метил)хінуклідин-1-іл)-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 143, використовуючи сполуку 150f і сполуку X-24.

LCMS: (M+H)⁺: 783,7.

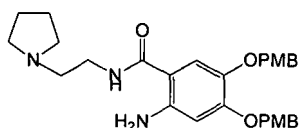
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,36 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,40 (д, J=7,07 Гц, 3H), 1,84 (т, J=7,58 Гц, 6H), 3,23-3,47 (м, 6H), 3,85-3,99 (м, 4H), 4,48 (д, J=14,40 Гц, 1H), 5,29 (д, J=5,05 Гц, 1H), 5,70 (д, J=4,80 Гц, 1H), 6,84 (д, J=2,02 Гц, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,91 (с, 1H).

Приклад 151: Синтез сполуки I-151

Стадія (1): Сполука 150d → Сполука 151a

сполука 151a

2-Аміно-4,5-біс((4-метоксибензил)окси)-N-(2-(піролідин-1-іл)етил)бензамід



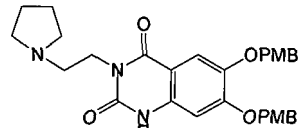
До розчину сполуки 150d (1,57 г, 3,83 ммоль) в MeCN (20 мл) додавали НАТУ (1,60 г, 4,22 ммоль) і DIPEA (1,27 мл, 7,67 ммоль). Суміш перемішували впродовж 0,5 години і потім додавали 2-(піролідин-1-іл)етанамін (0,58 мл, 4,6 ммоль). Суміш перемішували впродовж 1 години, і потім застосування стандартного методу водної концентрації давало сполуку 151a (1,8 г, 93 % вихід). Неочищений продукт безпосередньо використовували на наступній стадії без якого-небудь очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 506,5

Стадія (2): Сполука 151a → Сполука 151b

сполука 151b:

6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-3-(2-(піролідин-1-іл)етил)-хіназолін-2,4(1H, 3H)-діон



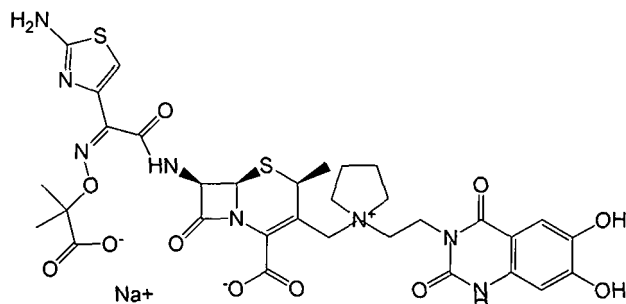
Суміш сполуки 151a (1,8 г, 3,6 ммоль) і CDI (1,155 г, 7,120 ммоль) в THF (30 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 4 годин. Розчин охолоджували і розподіляли між DCM і водою. Органічний шар промивали водним розчином NaHCO₃, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений матеріал очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі (Combiflash RF), використовуючи 40 г колонку і елюючи за допомогою 0-10 % MeOH/DCM, причому кожен розчинник містив 0,1 % NEt₃. Необхідний продукт промивали водою і додатково очищали хроматографією з нормальними фазами, використовуючи 4 г колонку і елюючи за допомогою 0-10 % MeOH/DCM, з отриманням сполуки 151b (700 мг, 37 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 532,5

Стадія (3): Сполука X-24 + Сполука 151b → Сполука I-151

сполука I-151:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-(((1-(2-(6,7-дигідрокси-2,4-діоксо-1,2-дигідрохіназолін-3(4H)-іл)етил) піролідин-1-ій-1-іл)-метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



I-151

Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 143, використовуючи сполуку 151b і сполуку X-24.

LCMS: (M+H)⁺: 773,0.

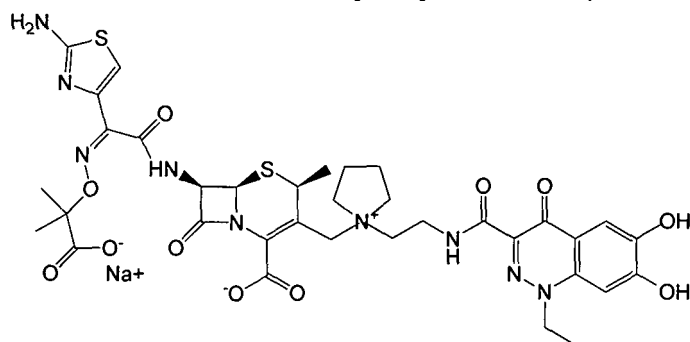
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,38 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,47 (д, J=7,07 Гц, 3H), 2,10 (шир.с, 4H), 3,30-3,64 (м, 6H), 4,02 (кв., J=7,07 Гц, 1H), 4,16-4,36 (м, 3H), 4,95 (д, J=14,15 Гц, 1H), 5,34 (д, J=4,55 Гц, 1H), 5,68 (д, J=4,55 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 7,13 (с, 1H).

Сполуки, показані нижче, отримували таким самим методом, як в прикладі 143, із сполуки X-24 і кожного відповідного аміну, який синтезували відповідно до методики, наведеної в патентному документі WO2013052568A1.

Приклад 152: Синтез сполуки I-152

сполука I-152:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)окси)іміно)ацетамідо)-3-((1-(2-(1-етил-6,7-дигідрокси-4-оксо-1,4-дигідроцінолін-3-карбоксамідо)етил)-піролідін-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло-[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



I-152

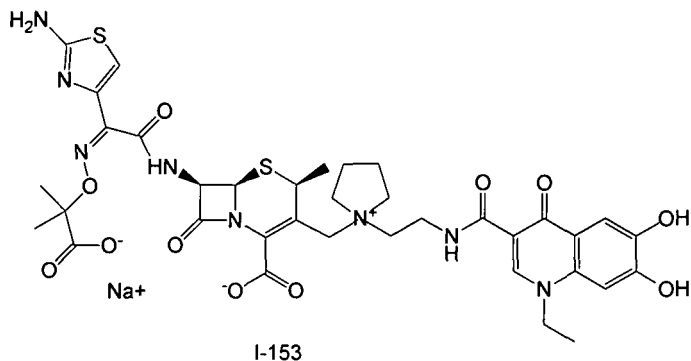
LCMS: (M+H)⁺: 828,0.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,32-1,39 (м, 9H), 1,45 (д, J=6,82 Гц, 3H), 2,11 (шир.с, 4H), 3,29-3,69 (м, 6H), 3,75-3,91 (м, 2H), 3,98 (кв., J=7,07 Гц, 1H), 4,18 (д, J=14,15 Гц, 1H), 4,41 (кв., J=6,99 Гц, 2H), 4,94 (д, J=14,15 Гц, 1H), 5,35 (д, J=4,80 Гц, 1H), 5,69 (д, J=4,80 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,24 (с, 1H).

Приклад 153: Синтез сполуки I-153

сполука I-153:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)окси)іміно)ацетамідо)-3-((1-(2-(1-етил-6,7-дигідрокси-4-оксо-1,4-дигідроксинолін-3-карбоксамідо)етил)-піролідін-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло-[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



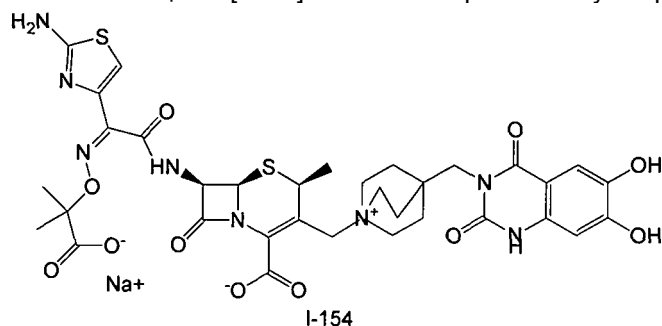
LCMS: (M+H)⁺: 826,9.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,28 (т, J=7,07 Гц, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,44 (д, J=7,07 Гц, 3H), 2,11 (шир.с, 4H), 2,99-3,03 (м, 1H), 3,29-3,54 (м, 5H), 3,60 (шир.с, 1H), 3,68-3,86 (м, 2H), 3,97 (д, J=7,07 Гц, 1H), 4,05 (д, J=7,07 Гц, 2H), 4,16 (д, J=14,15 Гц, 1H), 4,93 (д, J=14,15 Гц, 1H), 5,35 (д, J=4,80 Гц, 1H), 5,68 (д, J=4,55 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 8,29 (с, 1H).

Приклад 154: Синтез сполуки I-154

сполука I-154:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((4-((6,7-дигідрокси-2,4-діоксо-1,2-дигідрохіназолін-3(4H)-іл)метил) хінуклідин-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



LCMS: (M+H)⁺: 798,9.

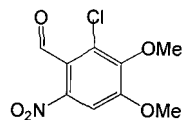
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,36 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,41 (д, J=7,07 Гц, 3H), 1,82 (т, J=7,58 Гц, 6H), 3,20-3,44 (м, 6H), 3,78-3,98 (м, 4H), 4,46 (д, J=14,40 Гц, 1H), 5,29 (д, J=5,05 Гц, 1H), 5,70 (д, J=4,80 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 7,15 (с, 1H).

Приклад 155: Синтез сполуки I-155

Стадія (1): 2-хлор-3,4-диметоксибензальдегід → Сполука 155a

сполука 155a:

2-Хлор-3,4-диметокси-6-нітробензальдегід



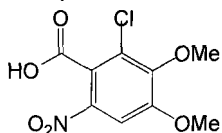
Трифторметансульфонову кислоту (26,6 мл, 299 ммоль) додавали до розчину 2-хлор-3,4-диметоксибензальдегіду (20 г, 100 ммоль) і нітрату калію (30,2 г, 299 ммоль) в оцтовій кислоті (80 мл) при перемішуванні при 0°C, і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш потім виливали у воду, нейтралізовували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Осад збирали фільтрацією і сушили з отриманням сполуки 155a (19 г, 78 % вихід).

LCMS: (M+H)⁺: 246,1.

Стадія (2): Сполука 155a → Сполука 155b

сполука 155b:

2-Хлор-3,4-диметокси-6-нітробензойна кислота



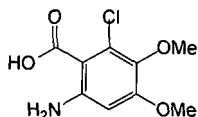
До розчину сполуки 155a (19 г, 77 ммоль) в THF (100 мл) і третбутанолі (100 мл) додавали 2-метилбут-2-ен (387 мл, 774 ммоль) при 10°C. Потім до розчину додавали по краплях розчин хлориту натрію (21,0 г, 232 ммоль) і дигідрофосфату натрію (27,8 г, 232 ммоль) у воді (50 мл), і суспензію інтенсивно перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі. Суміш потім розбавляли насиченим водним розчином NH₄Cl, і продукт екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням жовтої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення (20 г, 99 %).

LCMS: (M+H-H₂O)⁺: 244,1.

Стадія (3): Сполука 155b → Сполука 155c

сполука 155c:

6-Аміно-2-хлор-3,4-диметоксибензойна кислота



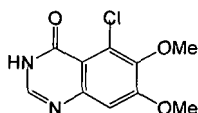
Суміш сполуки 155b (10 г, 38 ммоль) і Pd/C (1,0 г, 38 ммоль) в метанолі (100 мл) перемішували впродовж ночі в атмосфері водню. Суміш фільтрували, і розчинник випаровували з отриманням сполуки 155c (8 г, 90 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 232,1.

Стадія (4): Сполука 155c → Сполука 155d

сполука 155d:

5-Хлор-6,7-диметоксихіназолін-4(3H)-он



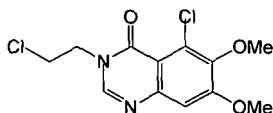
У колбу об'ємом 100 мл завантажували сполуку 155c (7,0 г, 30 ммоль), триметоксиметан (64,1 г, 604 ммоль), ацетат амонію (23,3 г, 302 ммоль) і метанол (20 мл). Реакційну суміш перемішували при 120°C впродовж 3 годин. Реакційну суміш концентрували. До реакційної суміші додавали воду (100 мл), і отриману суміш перемішували впродовж 15 хвилин і фільтрували з отриманням сполуки 155d (6,5 г, 89 % вихід) у вигляді коричневого кристалічного продукту.

LCMS: (M+H)⁺: 241,1.

Стадія (5): Сполука 155d → Сполука 155e

сполука 155e:

5-хлор-3-(2-хлоретил)-6,7-диметоксихіназолін-4(3H)-он



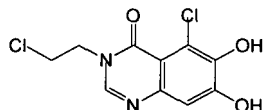
До розчину сполуки 155d (3,0 г, 12,5 ммоль) в DMF (5 мл) додавали карбонат цезію (8,12 г, 24,9 ммоль), потім 1-хлор-2-йодетан (2,27 мл, 24,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C впродовж 0,5 години. Додавали воду, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин. Білий осад збирали фільтрацією і промивали водою з отриманням сполуки 155e (3 г, 79 % вихід). Неочищену суміш використовували на наступній стадії без очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 303,2.

Стадія (6): Сполука 155e → Сполука 155f

сполука 155f:

5-Хлор-3-(2-хлоретил)-6,7-дигідроксихіназолін-4(3H)-он



До розчину сполуки 155e (3,0 г, 9,9 ммоль) в DCM (10 мл) додавали трибромборан (3,40 мл, 34,6 ммоль) при -78°C. Суміш підігрівали до кімнатної температури і перемішували впродовж ночі. Суміш розбавляли за допомогою MeOH і концентрували, і цю методику повторювали кілька разів з отриманням сполуки 155f (2,5 г, 92 % вихід). Неочищений продукт використовували на наступній стадії

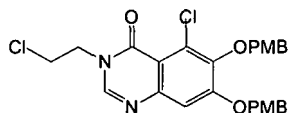
без додаткового очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 275,1.

Стадія (7): Сполука 155f → Сполука 155g

сполука 155g:

5-хлор-3-(2-хлоретил)-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)хіназолін-4(3H)-он



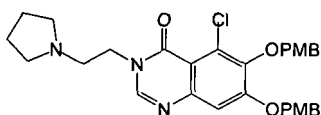
До розчину сполуки 155f (2,5 г, 9,1 ммоль) в DMF (30 мл) додавали K₂CO₃ (5,02 г, 36,4 ммоль), потім 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (5,12 мл, 36,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C впродовж 2 годин. Додавали воду, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин. Жовтий осад збирали фільтрацією і промивали водою з отриманням сполуки 155g (4 г, 73 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищену суміш використовували на наступній стадії без очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 515,4.

Стадія (8): Сполука 155g → Сполука 155h

сполука 155h:

5-Хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-3-(2-(піролідин-1-іл)етил)хіназолін- 4(3H)-он



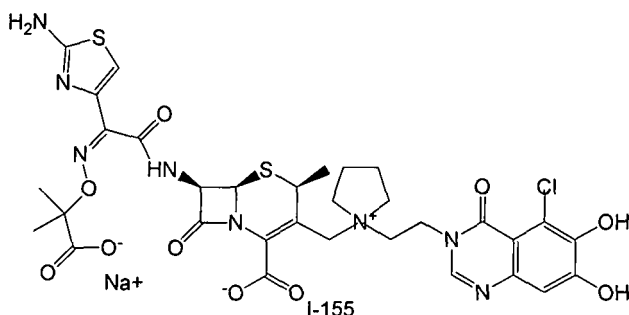
Розчин сполуки 155g (4,0 г, 7,8 ммоль), DIPEA (2,57 мл, 15,5 ммоль) і піролідин (1,28 мл, 15,5 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 12 годин. До реакційної суміші додавали воду і потім екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар промивали NaHCO₃, сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом. Неочищений матеріал очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі, використовуючи 80 г колонку і елюючи за допомогою 0-5 % MeOH в DCM впродовж 45 хвилин, з отриманням 1 г чистого продукту у вигляді сірої твердої речовини. Забруднені фракції концентрували і промивали за допомогою MeCN з отриманням додатково 800 мг продукту, що сумарно давало 1,8 г продукту (42 % вихід).

LCMS: (M+H)⁺: 550,5.

Стадія (9): Сполука X-24 + Сполука 155h → Сполука I-155

сполука I-155:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((1-(2-(5-хлор-6,7-дигідрокси-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)етил)піролідин-1-ій-1-іл)-метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцкло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 143, використовуючи сполуки 155h і сполуку X-24.

LCMS: (M+H)⁺: 791,4.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,37 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,47 (д, J=7,07 Гц, 3H), 2,14 (шир.с, 4H), 3,34-3,59 (м, 5H), 3,68 (шир.с, 1H), 3,99 (кв., J=6,65 Гц, 1H), 4,13-4,36 (м, 3H), 5,00 (д, J=14,15 Гц, 1H), 5,36 (д, J=4,80 Гц, 1H), 5,70 (д, J=4,80 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,99 (с, 1H).

Приклад 156: Синтез сполуки I-156

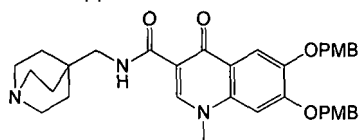
Стадія (1):

6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-1-метил-4-оксо-1,4-дигідро-хінолін-3-карбонова кислота → Сполука

156a

сполука 156a:

6,7-Біс((4-метоксибензил)окси)-1-метил-4-оксо-N-(хінуклідин-4-ілметил)-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід



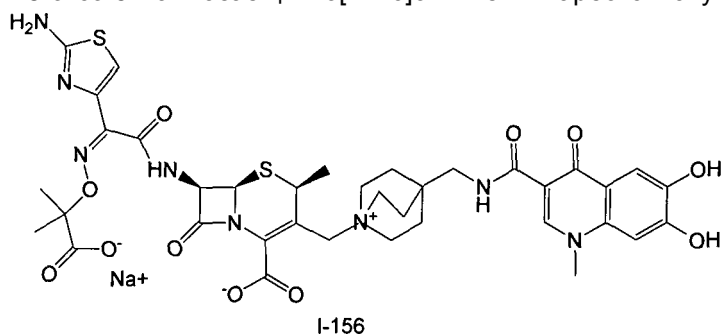
До розчину 6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (WO2013052568A1, 3,0 г, 5,5 ммоль) в DMF (100 мл) додавали HATU (3,13 г, 8,23 ммоль) і DIPEA (2,88 мл, 16,5 ммоль), і суміш перемішували впродовж 0,5 години. Потім додавали хінуклідин-4-ілметанамін (WO2011125966A1, 1,28 мл, 8,23 ммоль), і суміш перемішували впродовж 2 годин. Додавали бікарбонат натрію, і суміш перемішували впродовж 15 хвилин. Жовтий осад збирали фільтрацією, промивали водою і очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі, використовуючи 24 г колонку і елюючи за допомогою 0-20 % MeOH в DCM, з отриманням сполуки 156a (2 г, 61 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 598,6.

Стадія (2): Сполука X-24 + Сполука 156a → Сполука I-156

сполука I-156:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((4-((6,7-дигідрокси-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамідо)метил)хінуклідин-1-іл-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 143, використовуючи сполуку 156a і сполуку X-24.

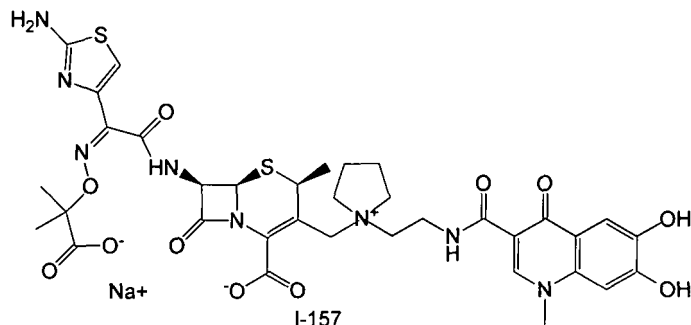
LCMS: (M+H)⁺: 839,3.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,37 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,43 (д, J=7,07 Гц, 3H), 1,82 (шир.с, 6H), 3,17-3,53 (м, 8H), 3,64 (с, 3H), 3,89-4,02 (м, 2H), 4,52 (д, J=14,40 Гц, 1H), 5,31 (д, J=4,55 Гц, 1H), 5,71 (д, J=4,80 Гц, 1H), 6,64 (шир.с, 1H), 6,85 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 8,20 (с, 1H).

Приклад 157: Синтез сполуки I-157

сполука I-157:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((1-(2-(6,7-дигідрокси-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамідо)етил)піролідин-1-іл-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 143, використовуючи 6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-1-метил-4-оксо-N-(2-(піролідин-1-іл)етил)-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід (який синтезували відповідно до методики, описаної в патентному документі WO2013052568A1) і сполуку X-24.

LCMS: (M+H)⁺: 813,2.

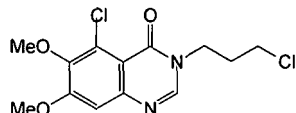
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,34 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,47 (д, J=6,82 Гц, 3H), 2,11 (шир.с, 4H), 3,42 (шир.с, 4H), 3,49 (шир.с, 3H), 3,56-3,82 (м, 4H), 4,00 (д, J=6,82 Гц, 1H), 4,15 (д, J=14,15 Гц, 1H), 4,95 (д, J=14,15 Гц, 1H), 5,37 (д, J=4,55 Гц, 1H), 5,73 (д, J=4,80 Гц, 1H), 6,46 (шир.с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,96 (с, 1H).

Приклад 158: Синтез сполуки I-158

Стадія (1): Сполука 155d → Сполука 158a

сполука 158a:

5-Хлор-3-(3-хлорпропіл)-6,7-диметоксихіназолін-4(3H)-он



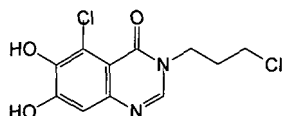
До розчину сполуки 155d (2,50 г, 10,4 ммоль) в DMF (100 мл) додавали по краплях 1-хлор-3-йодпропан (1,60 мл, 20,8 ммоль) при 50°C, і суміш перемішували впродовж ночі. Додавали воду, і суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили на Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі (10 % MeOH в DCM) з отриманням сполуки 158a (2,0 г, 61 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 316,8.

Стадія (2): Сполука 158a → Сполука 158b

сполука 158b:

5-Хлор-3-(3-хлорпропіл)-6,7-дигідроксихіназолін-4(3H)-он



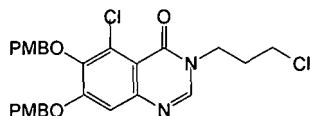
До розчину сполуки 158a (2,0 г, 6,3 ммоль) в DCM (100 мл) додавали по краплях трибромід бору (2,98 мл, 31,5 ммоль) при -78°C. Реакційну суміш повільно підігрівали до кімнатної температури і перемішували впродовж ночі. Суміш розбавляли за допомогою MeOH і концентрували, і цей процес повторювали тричі з отриманням сполуки 158b (1,7 г, 93 % вихід).

LCMS: (M+H)⁺: 288,8.

Стадія (3): Сполука 158b → Сполука 158c

сполука 158c:

5-Хлор-3-(3-хлорпропіл)-6,7-біс((4-метоксibenзил)окси)-хіназолін-4(3H)-он



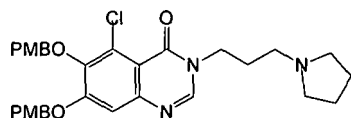
До розчину сполуки 158b (3,68 г, 23,5 ммоль) в DMF (100 мл) додавали карбонат калію (4,06 г, 29,4 ммоль) і 1-(хлор-метил)-4-метоксibenзол (3,68 г, 23,5 ммоль), і цю суміш перемішували при 50°C впродовж ночі. Додавали воду, і суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували. Залишок очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі з отриманням сполуки 158c (3 г, 96 % вихід).

LCMS: (M+H)⁺: 529,1.

Стадія (4): Сполука 158c → Сполука 158d

сполука 158d:

5-Хлор-6,7-біс((4-метоксibenзил)окси)-3-(3-(піролідин-1-іл)пропіл)хіназолін-4(3H)-он



До розчину сполуки 158c (3,3 г, 6,2 ммоль) в MeCN (100 мл) додавали DIPEA (2,72 мл, 15,6 ммоль) і піролідин (1,29 мл, 15,6 ммоль), і цю суміш нагрівали до 80°C. Аналіз реакційної суміші методом LCMS показував, що вихідний матеріал повністю не прореагував. До реакційної суміші додавали йодид натрію (1,121 г, 7,480 ммоль) і потім перемішували впродовж ночі при цій температурі. Легколеткі компоненти видаляли, і залишок розчиняли в EtOAc, промивали сольовим розчином,

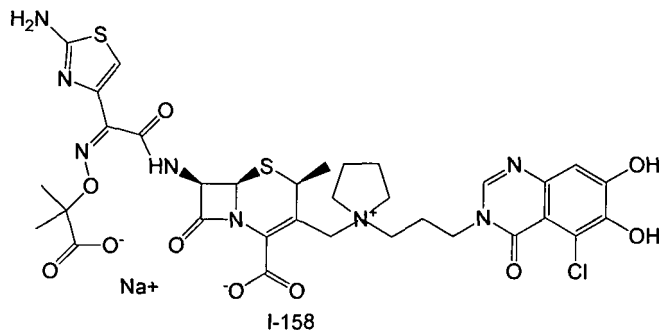
водним розчином NaHCO_3 і водою, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і потім очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі (10 % MeOH в DCM) з отриманням сполуки 158d (0,9 г, 26 % вихід).

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 564,5.

Стадія (5): Сполука X-24 + Сполука 158d \rightarrow Сполука I-158

сполука I-158:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((1-(3-(5-хлор-6,7-дигідрокси-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)пропіл) піролідин-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 143, використовуючи сполуку 158d і сполуку X-24.

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 804,9.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ м.д. 1,27 (д, $J=7,07$ Гц, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 2,06 (шир.с, 4H), 2,17 (шир.с, 2H), 3,27 (с, 2H), 3,31-3,50 (м, 6H), 3,89-4,12 (м, 3H), 5,07 (д, $J=4,80$ Гц, 1H), 5,57 (д, $J=4,80$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 8,04 (с, 1H).

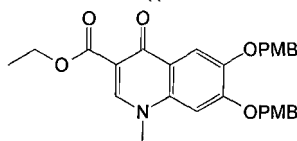
Приклад 159: Синтез сполуки I-159

Стадія (1):

6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилат \rightarrow Сполука 159a

сполука 159a:

Етил 6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилат



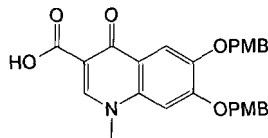
До суспензії етил 6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилату (10,0 г, 20,4 ммоль) в DMF (100 мл) додавали K_2CO_3 (7,06 г, 51,1 ммоль) і йодметан (3,18 мл, 51,1 ммоль). Суміш перемішували при 50°C впродовж 2 годин. Додавали воду, осад збирали фільтрацією з отриманням сполуки 159a (9 г, 87 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 504,1.

Стадія (2): Сполука 159a \rightarrow Сполука 159b

сполука 159b:

6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота



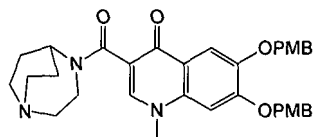
До суспензії сполуки 159a (9,0 г, 17,9 ммоль) в суміші метанолу (10 мл) і води (5 мл) додавали порціями KOH (5,0 г, 89 ммоль). Отриману суміш перемішували при 90°C впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Залишок розбавляли водою, і доводили величину рН розчину до 1, використовуючи 2н водний розчин HCl . Осад збирали фільтрацією і сушили з отриманням сполуки 159b (9 г, 92 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 476,4.

Стадія (3): Сполука 159b \rightarrow Сполука 159c

сполука 159c:

3-(1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоніл)-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-1-метилхінолін-4(1H)-он



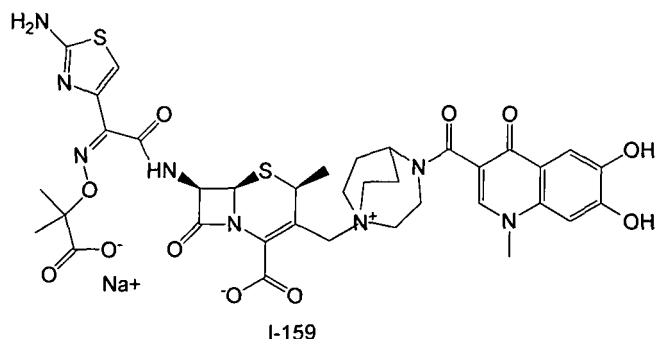
До розчину сполуки 159b (3,0 г, 5,5 ммоль) в DMF (30 мл) додавали HATU (3,13 г, 8,23 ммоль) і DIPEA (2,88 мл, 16,5 ммоль). Суміш перемішували впродовж 0,5 години і додавали 1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан (1,16 мл, 8,23 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години. Додавали воду, і продукт екстрагували за допомогою DCM і промивали бікарбонатом натрію. Неочищений матеріал очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі, використовуючи 24 г колонку і елюючи за допомогою 0-20 % MeOH в DCM, з отриманням сполуки 159c (1,8 г, 56 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 584,6

Стадія (4): Сполука X-24 + Сполука 159c → Сполука I-159

сполука I-159:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((4-(6,7-дигідрокси-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоніл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]-нонан-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло-[4.2.0]-окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 143, використовуючи сполуку 159c і сполуку X-24.

LCMS: (M+H)⁺: 825,1.

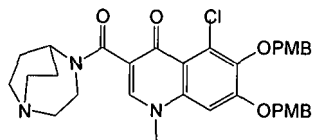
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,33-1,51 (м, 9H), 2,27 (шир.с, 4H), 3,31-3,87 (м, 10H), 3,92-4,07 (м, 2H), 4,11-4,28 (м, 2H), 4,75-4,80 (м, 1H), 5,32 (д, J=5,05 Гц, 1H), 5,68-5,76 (м, 1H), 6,84-6,90 (м, 1H), 6,98 (шир.с, 1H), 7,46-7,54 (м, 1H), 7,96-8,06 (м, 1H).

Приклад 160: Синтез сполуки I-160

Стадія (1): Сполука 149j → Сполука 160a

сполука 160a:

3-(1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоніл)-5-хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)оксі)-1-метилхінолін-4(1H)-он



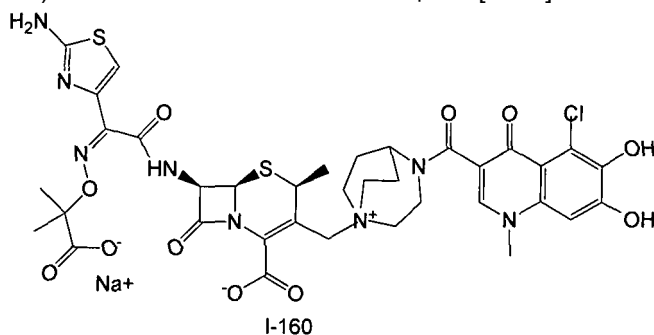
До розчину сполуки 149j (2,5 г, 4,9 ммоль) в DMF (50 мл) додавали HATU (2,80 г, 7,35 ммоль) і DIPEA (3,43 мл, 19,6 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Потім додавали 1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан (0,804 г, 6,37 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. До суміші додавали воду і EtOAc. Органічну фазу відділяли, і водну фазу тричі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі (0-10 % розчинник В в розчиннику А; розчинник А=DCM, розчинник В=10:90:1 MeOH: DCM: NH₄OH, 24 г колонка). Зібрану коричневу тверду речовину розчиняли в DCM і промивали водою, і потім органічний шар концентрували. Залишок додатково очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі (0-10 % MeOH в DCM, 4 г колонка) з отриманням сполуки 160a (1,17 г, 39 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 618,5.

Стадія (2): Сполука X-24 + Сполука 160a → Сполука I-160

сполука I-160:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((4-(5-хлор-6,7-дигідрокси-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоніл)-1,4-діазабіцикло-[3.2.2]нонан-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 143, використовуючи сполуку 160a і сполуку X-24.

LCMS: (M+H)⁺: 859,2.

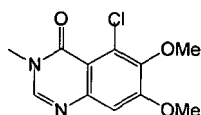
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,33-1,55 (м, 9H), 2,07-2,34 (м, 4H), 3,31-3,91 (м, 11H), 4,20 (шир.с, 3H), 4,76 (д, J=6,32 Гц, 1H), 5,32 (д, J=4,80 Гц, 1H), 5,72 (д, J=4,80 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,85-6,88 (м, 1H), 7,86-7,95 (м, 1H).

Приклад 161: Синтез сполуки I-161

Стадія (1): Сполука 155d → Сполука 147a

сполука 161a:

5-хлор-6,7-диметокси-3-метилхіназолін-(3H)-он



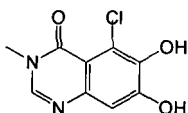
До суміші K₂CO₃ (24,5 г, 177 ммоль) і сполуки 155d (21,3 г, 89,0 ммоль) в DMF (100 мл) додавали йодметан (11,02 мл, 177 ммоль) при кімнатній температурі, і отриману суміш перемішували при 50°C впродовж 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в суміш води і льоду (700 мл). Отриману водну суміш перемішували впродовж 15 хвилин і фільтрували з отриманням сполуки 161a (19,3 г, 86 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 255,2.

Стадія (2): Сполука 161a → Сполука 161b

сполука 161b:

5-хлор-6,7-дигідрокси-3-метилхіназолін- 4(3H)-он



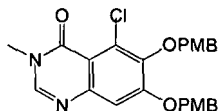
До розчину сполуки 161a (18,0 г, 70,7 ммоль) в DCM (150 мл) додавали трибромборан (24,30 мл, 247,0 ммоль) при -78°C. Суміш підігрівали до кімнатної температури і перемішували впродовж ночі. Суміш розбавляли за допомогою MeOH і концентрували, розбавляли знову за допомогою MeOH і концентрували, і цю методику повторювали кілька разів з отриманням сполуки 161b (16,3 г, 99 % вихід).

LCMS: (M+H)⁺: 227,1.

Стадія (3): Сполука 161b → Сполука 161c

сполука 161c:

5-хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-3-метилхіназолін-4(3H)-он



До розчину сполуки 161b (16,3 г, 71,9 ммоль) в DMF (250 мл) додавали K₂CO₃ (29,8 г, 216 ммоль), потім 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (29,4 мл, 216 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при

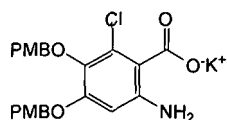
50°C впродовж 2 годин. Додавали воду, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин. Жовтий осад збирали фільтрацією і промивали водою з отриманням сполуки 161с (40 г, 98 % вихід).

LCMS: (M+H)⁺: 467,2.

Стадія (4): Сполука 161с → Сполука 161d

сполука 161d:

Калію 6-аміно-2-хлор-3,4-біс((4-метоксибензил)окси) бензоат



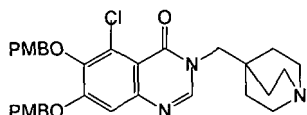
До розчину сполуки 161с (36 г, 63 ммоль) в метанолі (300 мл) і воді (200 мл) додавали КОН (355 г, 6320 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали воду (100 мл). Отриманий жовтий осад збирали фільтрацією і промивали водою (20 мл). Залишок розбавляли діізопропіловим ефіром і DCM (співвідношення 2:1, 900 мл), і тверду речовину збирали фільтрацією, промиваючи цією ж сумішшю розчинників (2×60 мл), з отриманням сполуки 161d (23,6 г, 77 % вихід) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 444,2.

Стадія (5): Сполука 161ad → Сполука 161e

сполука 161e:

5-хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-3-(хінуклідин-4-іл-метил)хіназолін- 4(3H)-он



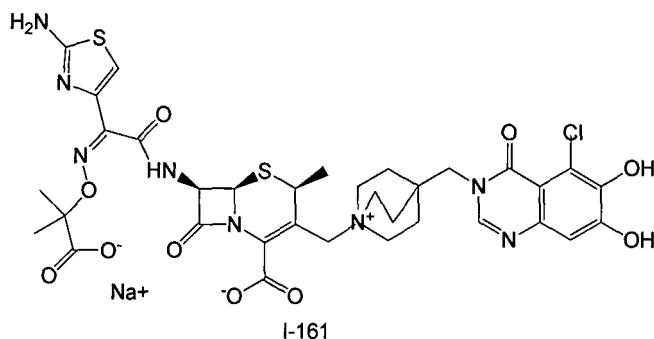
До суміші сполуки 161e (5,0 г, 10,4 ммоль) в DMF (25 мл) додавали триметоксиметан (56,7 мл, 519 ммоль), DIPEA (18,12 мл, 104,0 ммоль) і хінуклідин-4-ілметанамін дигідрохлорид (отриманий, як описано в патентному документі WO2011125966A1, 3,29 г, 15,6 ммоль). Суміш перемішували при 115°C впродовж 6 годин. Додавали воду, і суміш екстрагували за допомогою DCM і промивали 2н водним розчином NaOH. Органічний екстракт очищали автоматизованою хроматографією з нормальними фазами, використовуючи 160 г колонку з лужним оксидом алюмінію і елюючи за допомогою 30-80 % розчинника А в розчиннику В (розчинник А=EtOAc/EtOH/Et₃N, співвідношення 76:24:1; розчинник В = гексан), з отриманням сполуки 161e (3,0 г, 50 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 576,4.

Стадія (6): Сполука X-24 + Сполука 161e → Сполука I-161

сполука I-161:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((4-((5-хлор-6,7-дигідрокси-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)метил)хінуклідин-1-іл-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабікло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 143, використовуючи сполуку 161e і сполуку X-24.

LCMS: (M+H)⁺: 817,4.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,37 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,42 (д, J=7,07 Гц, 3H), 1,86 (т, J=7,71 Гц, 6H), 3,25-3,46 (м, 6H), 3,85-4,00 (м, 4H), 4,49 (д, J=14,40 Гц, 1H), 5,30 (д, J=5,05 Гц, 1H), 5,71 (д, J=4,80 Гц, 1H), 6,84 (шир.с, 1H), 6,86 (с, 1H), 7,96 (с, 1H).

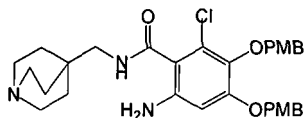
Приклад 162: Синтез сполуки I-162

Стадія (1):

6-аміно-2-хлор-3,4-біс((4-метоксибензил)окси)бензоат → Сполука 162a

сполука 162a:

6-аміно-2-хлор-3,4-біс((4-метоксибензил)окси)-N-(хінуклідин-4-ілметил) бензамід



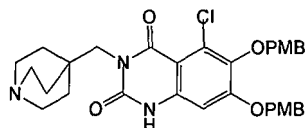
До розчину калію 6-аміно-2-хлор-3,4-біс((4-метоксибензил)-окси)бензоату (5,0 г, 10,4 ммоль) в ацетонітрилі (400 мл) додавали НАТУ (3,94 г, 10,4 ммоль) і DIPEA (9,06 мл, 51,9 ммоль), і суміш перемішували впродовж 0,5 години при кімнатній температурі. Потім додавали хінуклідин-4-ілметанамін дигідрохлорид (WO2011125966A1, 2,65 г, 12,5 ммоль), і суміш перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі. Додавали воду, і суміш екстрагували за допомогою DCM і промивали водним розчином бікарбонату натрію. Неочищений матеріал очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі, використовуючи 24 г колонку і елюючи за допомогою 40-90 % розчинника А в розчиннику В (розчинник А=EtOAc/EtOH/Et₃N, співвідношення 76:24:1; розчинник В = гексан), з отриманням сполуки 162a (2,46 г, 42 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 566,4.

Стадія (2): Сполука 162a → Сполука 162b

сполука 162b:

5-хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-3-(хінуклідин-4-іл-метил)хіназолін- 2,4(1H, 3H)-діон



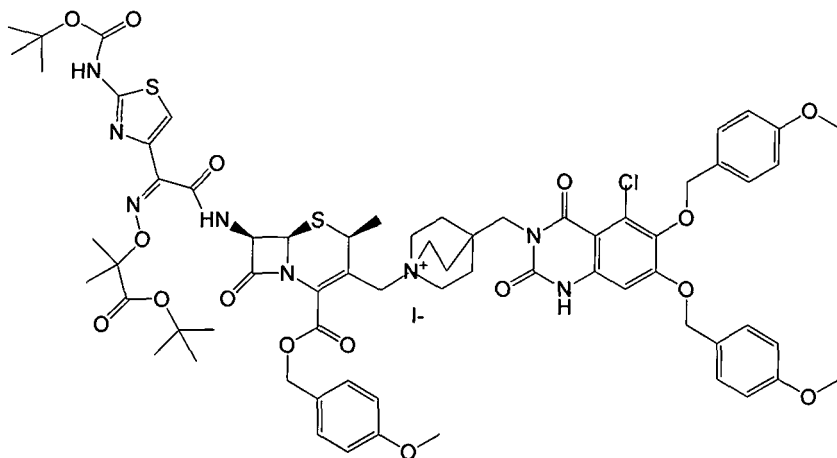
Суміш сполуки 162a (100 мг, 0,177 ммоль) і CDI (86 мг, 0,53 ммоль) в THF (20 мл) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 24 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і водою. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений матеріал очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі, використовуючи 24 г колонку і елюючи за допомогою 0-20 % MeOH (що містить 1 % NH₄OH) в DCM, з отриманням сполуки 162b (100 мг, 96 % вихід).

LCMS: (M+H)⁺: 592,4.

Стадія (3): Сполука X-24 + Сполука 162b → Сполука 162c

сполука 162c:

1-(((4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(((1-(трет-бутоксид)-2-метил-1-оксо-пропан-2-іл)оксид)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамід)-2-(((4-метоксибензил)окси)карбоніл)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-3-іл)метил)-4-(((5-хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-2,4-діоксо-1,2-дигідро-хіназолін-3(Н)-іл)метил)хінуклідин-1-ію йодид



До суміші сполуки 162b (0,101 г, 0,171 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C додавали сполуку X-24 (0,166 г, 0,188 ммоль). Суміш перемішували при цій температурі впродовж 1 години. Розчин виливали в охолоджений льодом 5 % водний розчин NaCl (20 мл), і отриману суспензію перемішували впродовж ~15 хвилин. Тверду речовину збирали фільтрацією, споліскували водою (×2) і сушили під високим

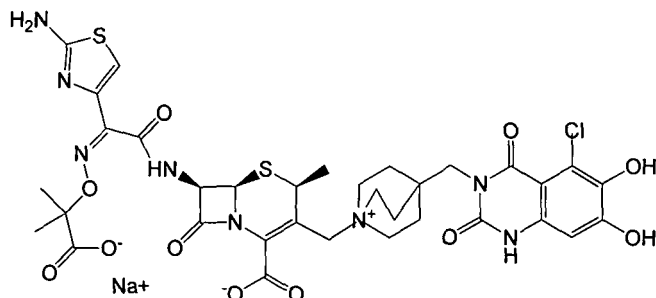
вакуумом з отриманням необхідного продукту у вигляді жовтої твердої речовини (0,27 г, 70 % вихід).

LCMS: (M+H)⁺: 1349,6.

Стадія (4): Сполука 162с → Сполука I-162

сполука I-162:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)окси)іміно) ацетамідо)-3-((4-((5-хлор-6,7-дигідрокси-2,4-діоксо-1,2-дигідрохіназолін-3(4H)-іл)метил)хінуклідин-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



До розчину сполуки 162с (0,233 г, 0,102 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C додавали анізол (0,11 мл, 1,03 ммоль), потім TFA (0,30 мл, 3,89 ммоль). Суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Потім додавали діізопропіловий ефір (10 мл). Суміш перемішували впродовж 10 хвилин, і осад збирали фільтрацією і споліскували двічі діізопропіловим ефіром (2×2 мл). Тверду речовину розчиняли в суміші MeCN (2 мл), води (2 мл) і 2 М водного розчину HCl (0,5 мл), і додавали смолу HP20SS (2 г). Суміш концентрували досуха і завантажували в попередню колонку, що містить смолу HP20SS (4 г). Попередню колонку встановлювали в прилад Combiflash і промивали водою (витрати = 75 мл/хв) до тихий пір, поки значення pH фракцій, що елюювалися, не досягало 4,5 (~5 хвилин). Продукт потім очищали автоматизованою хроматографією з оберненою фазою (100 г C18 Gold колонка, 10 % MeCN/вода впродовж 8 хвилин, потім 18 % MeCN/вода впродовж 15 хвилин) з отриманням (4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)окси)іміно)ацетамідо)-3-((4-((5-хлор-6,7-дигідрокси-2,4-діоксо-1,2-дигідрохіназолін-3(4H)-іл)метил)хінуклідин-1-ій-1-іл) метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату (53 мг) у вигляді жовтувато-білої твердої речовини. Цю сполуку суспендували у воді (з чистотою для ВЕРХ, 10 мл) і охолоджували до 0°C. До інтенсивно перемішуваної суспензії повільно додавали 0,1н водний розчин NaOH, використовуючи піпетку Еппендорфа, до тихий пір, поки значення pH розчину не досягало ~5,5, і додавали невеликий шматочок сухого льоду для нейтралізації якого-небудь надлишку NaOH. Отриманий прозорий розчин потім піддавали ліофілізації з отриманням сполуки I-162 (53 мг, 59 % вихід) у вигляді жовтувато-білої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 833,1.

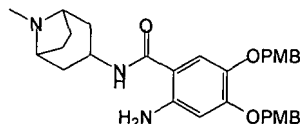
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,36 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,41 (д, J=6,57 Гц, 3H), 1,83 (шир.с, 6H), 3,14-3,48 (м, 6H), 3,91(д, J=15,92 Гц, 4H), 4,46 (д, J=13,89 Гц, 1H), 5,30 (шир.с, 1H), 5,71 (д, J=4,55 Гц, 1H), 6,17-6,33 (м, 1H), 6,86 (с, 1H).

Приклад 163: Синтез сполуки I-163

Стадія (1): Сполука 150d → Сполука 163а

сполука 163а:

2-аміно-4,5-біс((4-метоксибензил)окси)-N-(8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бензамід



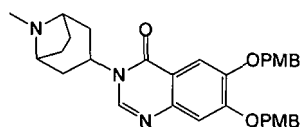
До розчину сполуки 150d (4,0 г, 9,8 ммоль) в ацетонітрилі (300 мл) додавали НАТУ (4,46 г, 11,7 ммоль) і DIPEA (8,53 мл, 48,8 ммоль), і суміш перемішували впродовж 0,5 години при кімнатній температурі. Потім додавали (1R, 5S)-8-метил-8-аза-біцикло[3.2.1]октан-3-амін дигідрохлорид (2,499 г, 11,72 ммоль), і суміш перемішували впродовж 2 годин при кімнатній температурі. Додавали воду, і суміш екстрагували за допомогою DCM і промивали бікарбонатом натрію. Органічний екстракт очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі, використовуючи 24 г колонку і елюючи за допомогою 0-20 % MeOH (що містить 1 % NH₄OH) в DCM, з отриманням сполуки 163а (3,4 г, 66 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 532,4.

Стадія (2): Сполука 163а → Сполука 163b

сполука 163b:

6,7-Біс((4-метоксибензил)окси)-3-(8-метил-8-азабіцикло-[3.2.1]октан-3-іл) хіназолін-(3Н)-он



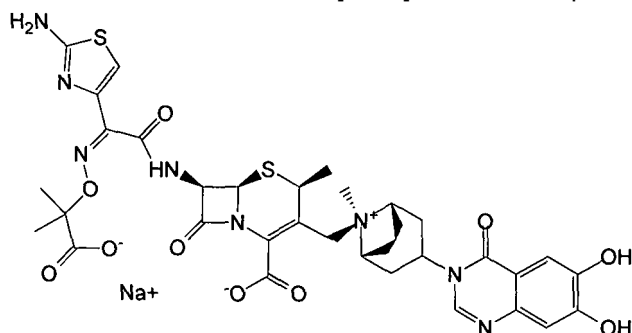
Суміш сполуки 163a (1,5 г, 2,8 ммоль), триметоксиметану (30,9 мл, 282 ммоль) і метанолу (30 мл) нагрівали до 100°C впродовж 7 днів. Додавали воду, і суміш екстрагували за допомогою DCM і промивали водним розчином бікарбонату натрію. Органічний екстракт очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі, використовуючи 24 г колонку і елюючи за допомогою 0-15 % MeOH (що містить 1 % NH₄OH) в DCM, з отриманням сполуки 163b (1,2 г, 79 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 542,4

Стадія (3): Сполука X-24 + Сполука 163b → Сполука I-163

сполука I-163:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-(((1R, 5S, 8S)-3-(6,7-дигідрокси-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)-8-метил-8-азабіцикло-[3.2.1]октан-8-ій-8-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-аза-біцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



I-163

Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 162, використовуючи сполуку 163b і сполуку X-24.

LCMS: (M+H)⁺: 783,4.

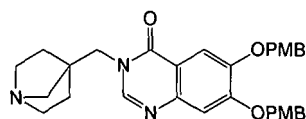
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,38 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,46 (д, J=7,07 Гц, 3H), 2,18 (т, J=16,42 Гц, 2H), 2,25-2,36 (м, 2H), 2,37-2,55 (м, 2H), 2,82-3,00 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 3,84-4,09 (м, 5H), 4,80-4,92 (м, 1H), 5,35 (д, J=4,80 Гц, 1H), 5,71 (д, J=4,80 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 8,09 (с, 1H).

Приклад 164: Синтез сполуки I-164

Стадія (1): 2-аміно-4,5-біс((4-метоксибензил)окси)бензойна кислота → Сполука 164a

сполука 164a:

3-(1-азабіцикло[2.2.1]гептан-4-ілметил)-6,7-біс((4-метокси-бензил)окси) хіназолін-4(3H)-он



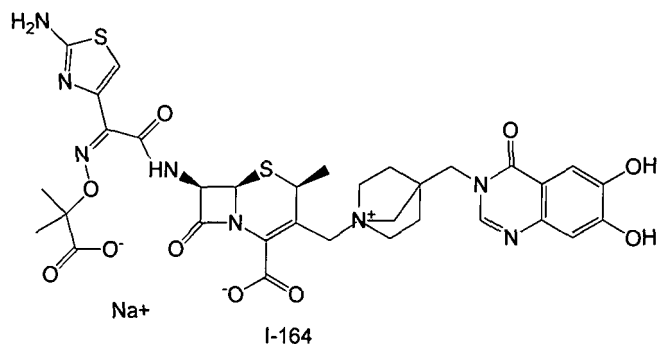
До розчину 2-аміно-4,5-біс((4-метоксибензил)окси)бензойної кислоти (1,0 г, 2,4 ммоль) в DMF (10 мл) додавали триметоксиметан (24,05 мл, 220,0 ммоль), DIPEA (1,280 мл, 7,33 ммоль) і 1-азабіцикло[2.2.1]гептан-4-ілметанамін дигідрохлорид (0,730 г, 3,66 ммоль). Суміш перемішували при 115°C впродовж 2 годин. Додавали воду, і суміш екстрагували за допомогою DCM і промивали 2н водним розчином NaOH. Органічний екстракт очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі, використовуючи 24 г колонку і елюючи за допомогою 0-15 % MeOH (що містить 1 % NH₄OH) в DCM, з отриманням сполуки 164a (0,43 г, 33 % вихід) у вигляді злегка жовтої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 528,4.

Стадія (2): Сполука X-24 + Сполука 164a → Сполука I-141

сполука I-164:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-(((4-((6,7-дигідрокси-4-оксо-хіназолін-3(4H)-іл)метил)-1-азабіцикло[2.2.1]гептан-1-ій-1-іл)-метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 162, використовуючи сполуку 164а і сполуку X-24.

LCMS: (M+H)⁺: 769,4.

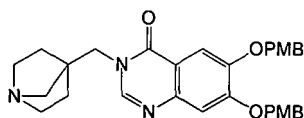
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,36 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,41 (д, J=7,07 Гц, 3H), 1,90 (шир.с, 2H), 2,08 (шир.с, 2H), 3,21-3,62 (м, 6H), 3,92 (д, J=7,07 Гц, 1H), 4,12 (д, J=14,40 Гц, 1H), 4,27 (шир.с, 2H), 4,74-4,77 (м, 1H), 5,24 (д, J=4,80 Гц, 1H), 5,65, (д, J=4,80 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 8,03 (с, 1H).

Приклад 165: Синтез сполуки I-165

Стадія (1): Сполука 161d → Сполука 165а

сполука 165а:

3-(1-азабіцикло[2.2.1]гептан-4-ілметил)-5-хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)хіназолін-(3H)-он



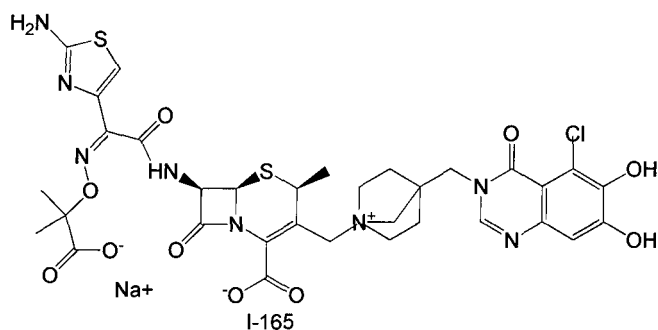
До суміші сполуки 161d (1,0 г, 2,07 ммоль) в DMF (10 мл) додавали триметоксиметан (20,43 мл, 187,0 ммоль), DIPEA (1,09 мл, 6,22 ммоль) і 1-азабіцикло[2.2.1]гептан-4-ілметанамін дигідрохлорид (0,620 г, 3,11 ммоль). Потім, суміш перемішували при 115°C впродовж 2 годин. Додавали воду, і суміш екстрагували за допомогою DCM і промивали 2н водним розчином NaOH. Неочищений продукт очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі, використовуючи 24 г колонку і елюючи за допомогою 0-15 % MeOH (що містить 1 % NH₄OH) в DCM, з отриманням сполуки 165а (0,36 г, 31 % вихід) у вигляді злегка жовтої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 562,4.

Стадія (2): Сполука X-24 + Сполука 165а → Сполука I-165

сполука I-165:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((4-((5-хлор-6,7-дигідрокси-4-оксохіназолін-3(Н)-іл)метил)-1-азабіцикло[2.2.1]гептан-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 162, використовуючи сполуку 165а і сполуку X-24.

LCMS: (M+H)⁺: 802,8.

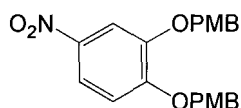
¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,36 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,41 (д, J=7,33 Гц, 3H), 1,92 (д, J=16,17 Гц, 2H), 2,08 (шир.с, 2H), 3,20-3,62 (м, 6H), 3,93 (кв., J=6,99 Гц, 1H), 4,11 (д, J=14,40 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 4,75 (с, 1H), 5,26 (д, J=4,80 Гц, 1H), 5,65 (д, J=4,55 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 8,02 (с, 1H).

Приклад 166: Синтез сполуки I-166

Стадія (1): 4-нітробензол-1,2-діол → Сполука 166а

сполука 166a:

4,4'-(((4-нітро-1,2-фенілен)біс(окси))біс(метилен))біс-(метоксибензол)

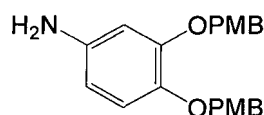


До розчину 4-нітробензол-1,2-діолу (9,6 г, 62 ммоль) в DMF (100 мл) додавали K_2CO_3 (25,7 г, 186 ммоль), потім 1-(хлор-метил)-4-метоксибензол (21,0 мл, 155 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C впродовж 2 годин. Додавали воду, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин. Отриманий жовтий осад збирали фільтрацією і промивали водою з отриманням сполуки 166a (25,8 г, 95 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. Цей матеріал використовували на наступній стадії без очищення.

LCMS: $(M+H+Na)^+$: 418,1.

Стадія (2): Сполука 166a → Сполука 166b

Проміжна сполука 3,4-біс((4-метоксибензил)окси)-анілін



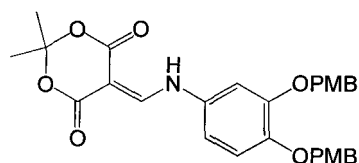
Суміш сполуки 166a (29,5 г, 74,6 ммоль), етанолу (150 мл) і води (150 мл) обробляли в атмосфері азоту $Na_2S \cdot 9H_2O$ (179 г, 746 ммоль) впродовж 2 годин при 100°C. Суміш охолоджували і потім виливали в холодну воду. Отриманий жовтий осад збирали фільтрацією, промивали водою і сушили з отриманням сполуки 166b (26,3 г, 96 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. Цей матеріал використовували на наступній стадії без очищення.

LCMS: $(M+H)^+$: 366,1.

Стадія (3): Сполука 166b → Сполука 166c

сполука 166c:

5-(((3,4-біс((4-метоксибензил)окси)феніл)аміно)метилен)-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон

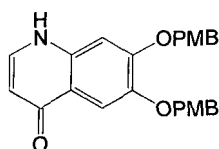


До розчину сполуки 166b (19,5 г, 53,4 ммоль) в iPrOH (150 мл) додавали 5-(метоксиметилен)-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон (9,64 мл, 55,9 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш нагрівали до 80°C впродовж 20 хвилин. Впродовж цього часу суміш перетворювалася на згущену суспензію, яку було важко перемішувати. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли невеликою кількістю iPrOH з отриманням рідшої суспензії і потім фільтрували через воронку Бюхнера, споліскуючи за допомогою iPrOH. Зібрану жовту тверду речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

LCMS: $(M+H+Na)^+$: 542,2.

Стадія (4): Сполука 166c → Сполука 166d

сполука 166d: 6,7-біс((4-метоксибензил)окси)хінолін-4(1H)-он



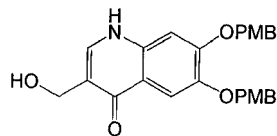
Дифеніловий ефір (60 мл) нагрівали до кипіння, використовуючи колбонагрівач. Додавали порціями в твердому вигляді сполуку 166c (14,0 г, 26,9 ммоль), і отриманий розчин нагрівали впродовж 5 хвилин. Суміш охолоджували до тихий пір, поки вона не ставала трохи теплою, і потім додавали гексан. Суміш ретельно перемішували і потім фільтрували через воронку Бюхнера. Зібрану тверду речовину знову суспендували в гексані, перемішували впродовж 30 хвилин і потім фільтрували з отриманням сполуки 166d (11 г, 82 % вихід). Цей матеріал використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

LCMS: $(M+H)^+$: 418,1.

Стадія (5): Сполука 166d → Сполука 166e

сполука 166e:

3-(гідроксиметил)-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)хінолін-4(1H)-он



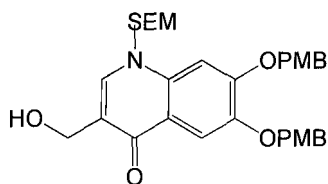
Суспензію сполуки 166d (5,10 г, 12,2 ммоль) в етанолі (30 мл) нагрівали до 80°C впродовж 20 хвилин для поліпшення розчинності початкового матеріалу. (Примітка: початковий матеріал повністю не розчиняється при підвищеній температурі, але усі агрегати руйнуються). Суміш видаляли з масляної бані, додавали 1 М водний розчин гідроксиду натрію (30,5 мл, 30,5 ммоль) і формальдегід (37 % водний розчин, 25,5 мл, 342 ммоль), і цю суміш нагрівали при 80°C впродовж 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури шляхом додавання льоду, і отриману суспензію перемішували впродовж 20 хвилин для руйнування агрегатів. Продукт збирали фільтрацією через воронку Бюхнера. Тверду речовину промивали водою, потім гексанами, і сушили під вакуумом впродовж ночі з отриманням сполуки 166e (4,69 г, 86 % вихід) у вигляді бежевої твердої речовини. Цей матеріал використовували без очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 448,2.

Стадія (6): Сполука 166e → Сполука 166f

сполука 166f:

3-(гідроксиметил)-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)хінолін-(1H)-он



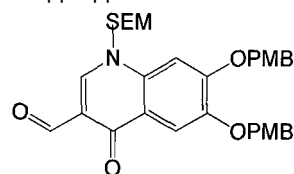
До суспензії гідриду натрію (0,326 г, 8,14 ммоль) в THF (72,6 мл) додавали сполуку 166e (4,6 г, 7,4 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Потім додавали SEMCl (1,44 мл, 8,14 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Суміш концентрували на силікагелі, і отриманий залишок очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі (100 % DCM, потім 0-10 % MeOH/DCM впродовж 10 хв, 40 г колонка) з отриманням сполуки 166f (2,2 г, 51 % вихід) у вигляді темно-коричневої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 578,2.

Стадія (7): Сполука 166f → Сполука 166g

сполука 166g:

6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-4-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,4-дигідрохінолін-3-карбальдегід



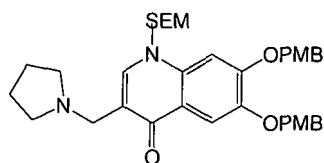
До розчину сполуки 166f (2,2 г, 3,8 ммоль) в DCM (50 мл) додавали діоксид марганцю (4,97 г, 57,1 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш фільтрували через шар целіту, споліскуючи за допомогою DCM, і фільтрат концентрували з отриманням сполуки 166g (2,1 г, 96 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. Цей матеріал використовували на наступній стадії без очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 576,2.

Стадія (8): Сполука 166g → Сполука 166h

сполука 166h:

6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-3-(піролідин-1-ілметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)хінолін-4(1H)-он



До розчину сполуки 166g (2,1 г, 3,7 ммоль) в DCM (40 мл) додавали піролідин (0,452 мл, 5,47 ммоль) і оцтову кислоту (10,4 мкл, 0,182 ммоль), і гомогенний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Потім додавали $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,55 г, 7,30 ммоль), і суміш перемішували впродовж 1,5 годин. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM, і потім промивали послідовно насиченим водним розчином NaHCO_3 , водним розчином NaOH і сольовим розчином. Органічний шар концентрували і потім додавали MeOH (30 мл) і 5н NaOH (2 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 0,5 години. Легколеткі компоненти видаляли, і залишок очищали двічі автоматизованою хроматографією на силікагелі з отриманням сполуки 166h (1,65 г, 72 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

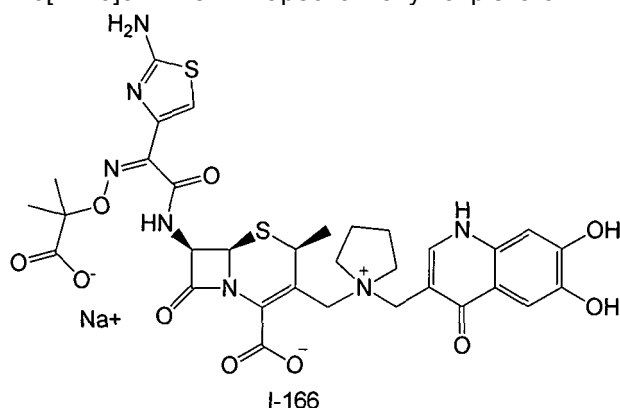
LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 631,3.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 7,96 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,41 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,96 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 6,94 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 5,61 (с, 2H), 5,19 (с, 2H), 5,12 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,51 (т, $J=8,3$ Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,44-2,50 (м, 4H), 1,62-1,74 (м, 4H), 0,78-0,89 (м, 2H), -0,08 (с, 9H).

Стадія (9): Сполука X-24 + Сполука 166h → Сполука I-166

сполука I-166:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-(((6,7-дигідрокси-4-оксо-1,4-дигідрокінолін-3-іл)метил)піролідин-1-іл)-1-метил-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцкло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 162, використовуючи сполуку 166h і сполуку X-24.

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 742,1, 742,4.

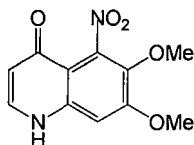
^1H -ЯМР (D_2O): 8,05 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,70 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,34 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,76-4,83 (м, 2H), 4,27-4,44 (м, 2H), 4,11 (д, $J=13,9$ Гц, 1H), 3,91-4,04 (м, 1H), 3,39-3,55 (м, 1H), 3,16-3,34 (м, 3H), 1,96-2,20 (м, 4H), 1,34-1,39 (м, 9H).

Приклад 167: Синтез сполуки I-167

Стадія (1): 6,7-диметоксихінолін-4(1H)-он → Сполука 167a

сполука 167a:

6,7-диметокси-5-нітрохінолін-4(1H)-он



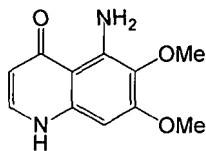
В'язкий темний розчин 6,7-диметоксихінолін-4(1H)-ону (10 г, 48,7 ммоль) в сірчаній кислоті (40 мл, 750 ммоль) охолоджували до 0°C і додавали невеликими порціями нітрат калію (4,93 г, 48,7 ммоль), підтримуючи температуру нижче 10°C . Після завершення додавання, суміш перемішували впродовж 10 хвилин і виливали в суміш води і льоду (300 мл). Випадав жовтий твердий осад, який збирали фільтрацією і промивали водою і етанолом. Тверду речовину збирали і сушили під вакуумом з отриманням сполуки 167a (13,2 г, 108 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Цей неочищений матеріал використовували на наступній стадії без очищення.

(M+H)⁺: 250,9.

Стадія (2): Сполука 167a → Сполука 167b

сполука 167b:

5-аміно-6,7-диметоксихінолін-4(1H)-он



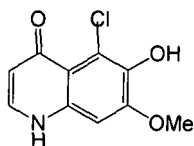
Розчин сполуки 166a (13,2 г, 52,8 ммоль) в EtOH (40 мл) і DCM (80 мл) вакуумували, продували воднем, і цей процес повторювали шість разів. Потім додавали 10 % Pd/C (5,61 г, 5,28 ммоль). Суміш перемішували впродовж 12 годин і потім фільтрували, промиваючи великими кількостями етанолу. Фільтрат концентрували з отриманням сполуки 167b (11,3 г, 88 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 220,9.

Стадія (3): Сполука 167b → Сполука 167c

сполука 167c:

5-хлор-6-гідрокси-7-метоксихінолін-4(1H)-он



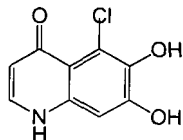
До перемішуваної суміші сполуки 167b (12,2 г, 55,4 ммоль) в концентрованому водному розчині HCl (50 мл, 1650 ммоль) при 0°C додавали по краплях розчин нітриту натрію (4,01 г, 58,2 ммоль) у воді (17 мл). Суміш перемішували при 0°C впродовж 10 хвилин, після чого метод LCMS вказував на утворення діазо-похідної, що має одну деметильовану метоксигрупу. До помаранчевої суспензії додавали концентрований водний розчин HCl (50 мл), і отриману суміш нагрівали до 95°C впродовж 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували і сушили з отриманням сполуки 167c (10,2 г, 76 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 225,9.

Стадія (4): Сполука 167c → Сполука 167d

сполука 167d:

5-хлор-6,7-дигідроксихінолін-4(1H)-он



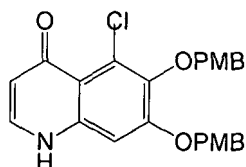
До розчину сполуки 167c (9,0 г, 40 ммоль) в DCM (100 мл) додавали трибромборан (5,66 мл, 59,8 ммоль) при -78°C. Суміш перемішували впродовж 2 годин при кімнатній температурі. Суміш розбавляли за допомогою MeOH (50 мл) і концентрували, і цей процес повторювали п'ять разів з отриманням сполуки 167d (12,5 г, 148 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. Цей матеріал використовували на наступній стадії без очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 211,9.

Стадія (5): Сполука 167d → Сполука 167e

сполука 167e

5-хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)хінолін-4(1H)-он



До розчину сполуки 167f (10,5 г, 29,8 ммоль) в DMF (100 мл) додавали K₂CO₃ (8,23 г, 59,5 ммоль), потім 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (8,07 мл, 59,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C впродовж 2 годин. Додавали воду (200 мл) і DCM (150 мл), і суміш перемішували при кімнатній

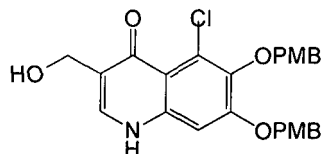
температурі впродовж 15 хвилин. Водну фазу екстрагували за допомогою DCM (двічі). Об'єднані органічні фази сушили, фільтрували, і концентрували з отриманням залишку, який очищали автоматизованою хроматографією з нормальними фазами (0-10 % MeOH в DCM) з отриманням сполуки 167e (5,3 г, 39 % вихід) у вигляді малинової твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 452,1.

Стадія (6): Сполука 167e → Сполука 167f

сполука 167f:

5-хлор-3-(гідроксиметил)-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-хінолін-4(1H)-он



Суспензію сполуки 167e (25 г, 55 ммоль) в етанолі (200 мл) нагрівали до 80°C для поліпшення розчинності початкового матеріалу. (Примітка: початковий матеріал повністю не розчиняється при підвищеній температурі, але усі агрегати руйнуються). Суміш видаляли з масляної бані, додавали 1 М водний розчин гідроксиду натрію (277 мл, 277 ммоль) і формальдегід (37 % водний розчин, 82 мл, 1100 ммоль), і цю суміш нагрівали при 80°C впродовж 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і отриману суспензію фільтрували через воронку Бюхнера. Тверду речовину промивали водою, потім гексанами з отриманням сполуки 167f (20,4 г, 77 % вихід) у вигляді бежевої твердої речовини.

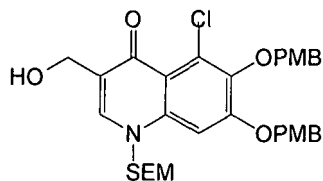
LCMS: (M+H)⁺: 482,0.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆): 11,55 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 7,01 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,85 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,17 (с, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,32 (д, J=5,1 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,74 (с, 3H).

Стадія (7): Сполука 167f → Сполука 167g

сполука 167g:

5-хлор-3-(гідроксиметил)-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-1-((2-триметилсиліл)етокси)метил)хінолін-4(1H)-он



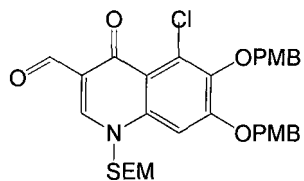
До суспензії сполуки 167f (28 г, 51,1 ммоль) в DMF (800 мл) додавали гідрид натрію (2,05 г, 51,1 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Потім додавали 2-(хлорметокси)етил)триметилсилан (9,05 мл, 51,1 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Аналіз реакційної суміші методом LC-MS вказував, що деяка кількість вихідного матеріалу усе ще не прореагувала. До реакційної суміші додавали воду, і осад збирали фільтрацією на силікагелі і до осаду додавали DCM, і отриману суміш концентрували і очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі (100 % DCM, потім 0-10 % MeOH/DCM) з отриманням сполуки 167g (11 г, 19 % вихід) у вигляді коричневої олії.

LCMS: (M+H)⁺: 612,2.

Стадія (8): Сполука 167g → Сполука 167h

сполука 167h:

5-хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-4-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,4-дигідрохінолін-3-карбальдегід



До розчину 5-хлор-3-(гідроксиметил)-6,7-біс((4-метокси-бензил)окси)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)хінолін-4(1H)-ону (5,48 г, 6,62 ммоль) в DCM (90 мл) додавали оксид марганцю (IV) (8,64 г, 99,0 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш фільтрували через шар целіту, споліскували за допомогою DCM, і фільтрат концентрували під

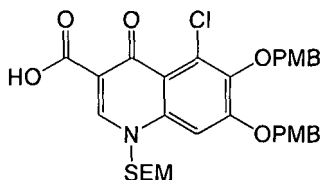
вакуумом з отриманням сполуки 167h (4,2 г, 80 % вихід). Цей матеріал використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 610,2.

Стадія (9): Сполука 167h → Сполука 167i

сполука 167i:

5-хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-4-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,4-дигідрокінолін-3-карбонова кислота



До розчину сполуки 167h (3,64 г, 4,59 ммоль) в THF (140 мл) і третбутанолі (140 мл) додавали 2-метилбут-2-ен (22,97 мл, 45,90 ммоль) при 10°C. Потім до першого розчину додавали по краплях розчин хлориту натрію (1,246 г, 13,78 ммоль) і дигідрофосфату натрію (1,653 г, 13,78 ммоль) у воді (45 мл), і суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Потім суміш розбавляли насиченим водним розчином NH₄Cl і екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням сполуки 167i (2,56 г, 89 % вихід) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

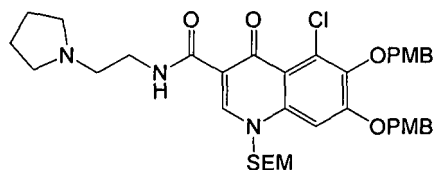
LCMS: (M+H)⁺: 626,1

¹H-ЯМР (DMSO-D₆): 9,08 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,30 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,86 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,91 (с, 2H), 5,33 (с, 2H), 4,95 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,62 (т, J=8,0 Гц, 2H), 0,88 (т, J=8,0 Гц, 2H), -0,05 (с, 9H).

Стадія (10): Сполука 167i → Сполука 167j

сполука 167j:

5-хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-4-оксо-N-(2-(піролідин-1-іл)етил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,4-дигідрокінолін-3-карбоксамід



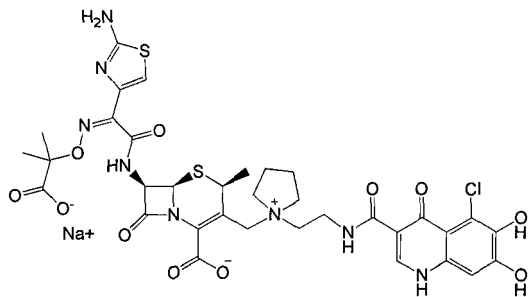
До розчину сполуки 167i (2,20 г, 3,51 ммоль) в DMF (50 мл) додавали HATU (1,60 г, 4,22 ммоль) і DIPEA (1,84 мл, 10,5 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Потім додавали 2-(піролідин-1-іл) етанамін (0,47 мл, 3,7 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. До суміші додавали воду і EtOAc, і водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc тричі. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий залишок очищали автоматизованою хроматографією з нормальними фазами (24 г колонка, 0-10 % розчинника В в розчиннику А; розчинник А=DCM, розчинник В=10:90:1 MeOH:DCM:NH₄OH). Зібрану тверду речовину розчиняли в DCM і промивали водою, і потім органічний шар концентрували під вакуумом. Залишок пропускали через невелику колонку (4 г) з силікагелем (0-10 % MeOH в DCM) з отриманням сполуки 167j (1,31 г, 52 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини.

LCMS: (M+H)⁺: 722,3.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆): 9,88 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,85 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,81 (с, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,59 (т, J=7,8 Гц, 2H), 3,44 (кв., J=6,3 Гц, 2H), 2,58 (т, J=6, Гц, 2H), 2,44-2,50 (м, 4H), 1,64-1,74 (м, 4H), 0,87 (т, J=7,8 Гц, 2H), -0,06 (с, 9H).

Стадія (11): Сполука X-24 + Сполука 167j → Сполука I-167

сполука 1-167: (4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбоксипропан-2-іл)оксі)іміно)ацетамідо)-3-((1-(2-(5-хлор-6,7-дигідрокси-4-оксо-1,4-дигідрокінолін-3-карбоксамідо)етил)піролідин-1-іл)-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-аза-біцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 162, використовуючи сполуку 167j і сполуку X-24.

LCMS: (M+H)⁺: 833,2.

¹H-ЯМР (D₂O): 8,26 (шир.с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,47-6,57 (м, 1H), 5,70 (д, J=4,5 Гц, 1H), 5,35 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,90 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,17 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,96 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,69-3,90 (м, 2H), 3,56-3,67 (м, 1H), 3,26-3,55 (м, 6H), 2,10 (шир.с, 4H), 1,45 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

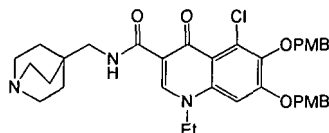
Приклад 168: Синтез сполуки I-168

Стадія (1):

5-хлор-1-етил-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота → Сполука 168a

сполука 168a:

5-хлор-1-етил-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-4-оксо-N-(хінуклідин-4-ілметил)-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід



До розчину 5-хлор-1-етил-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (WO2013052568, 6,11 г, 11,7 ммоль) і хінуклідин-4-ілметанаміну (1,799 г, 12,83 ммоль) в DCM (700 мл) додавали DIPEA (3,05 мл, 17,5 ммоль) і PyBOP (7,28 г, 14,0 ммоль) при кімнатній температурі, і реакційну суміш перемішували впродовж ночі. Суміш концентрували, і залишок очищали автоматизованою хроматографією на силікагелі (120 г колонка, 0-10 % MeOH в DCM), і виділений продукт послідовно промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, сольовим розчином і водою. Отриманий матеріал елювали через колонку з силікагелем меншого розміру (24 г) (0-10 % MeOH в DCM) з отриманням продукту (2,28 г, 30 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. Цей матеріал не був досить реакційноздатним на наступній стадії, і методом ¹H ЯМР було визначено, що він існує в сольовій формі, імовірно, в деякій формі з силікагелем в якості протиіону. Матеріал суспендували в MeOH і додавали 1 еквівалент 5н водного розчину NaOH. Суміш перемішували впродовж 15 хвилин і потім фільтрували і споліскували за допомогою MeOH з отриманням сполуки 168a (1,82 г).

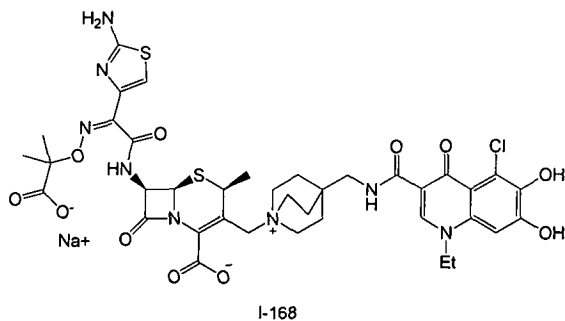
LCMS: (M+H)⁺: 646,1.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 10,04 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,31 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,29 (шир.с, 1H), 7,02 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,86 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,36 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,50 (кв., J=6,8 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,11 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,69-2,79 (м, 6H), 1,28-1,37 (м, 9H).

Стадія (2): Сполука X-24 + Сполука 168a → Сполука I-168

сполука I-168:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-(((4-(5-хлор-1-етил-6,7-дигідрокси-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамідо)метил)-хінуклідин-1-іл)-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло-[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 162, використовуючи сполуку 168a і сполуку X-24.

LCMS: (M+H)⁺: 887,4.

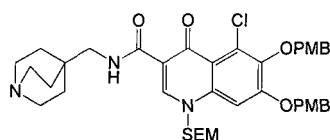
¹H-ЯМР (D₂O): 8,31 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,70 (шир.с, 1H), 5,70 (д, J=,5 Гц, 1H), 5,30 (д, J=,8 Гц, 1H), 4,52 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,99-4,16 (м, 2H), 3,86-3,98 (м, 2H), 3,24-3,50 (м, 8H), 1,83 (шир.с, 6H), 1,42 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,22-1,30 (м, 3H).

Приклад 169: Синтез сполуки I-169

Стадія (1): Сполука 167i → Сполука 169a

Сполука 169a:

5-хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-4-оксо-N-(хінуклідин-4-ілметил)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,4-дигідро-хінолін-3-карбоксамід



До розчину сполуки 167i (980 мг, 1,56 ммоль) в DMF (25 мл) додавали HATU (714 мг, 1,88 ммоль) і DIPEA (1,09 мл, 6,26 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Потім додавали хінуклідин-4-ілметанамін дигідрохлорид (WO 2011125966A1, 367 мг, 1,72 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. До суміші додавали воду і EtOAc, і водну фазу тричі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок очищали автоматизованою хроматографією з нормальними фазами (24 г колонка, 45-90 % розчинника В в розчиннику А; розчинник А = гексани, розчинник В=3:1 EtOAc/EtOH, що містить 2 % NH₄OH) з отриманням необхідного продукту у вигляді коричневої твердої речовини. Дослідження цього матеріалу методом ¹H ЯМР показало, що продукт існує в сольовій формі. До твердої речовини, суспендованої в MeOH, додавали 200 мкл 6н водного розчину NaOH, після чого суміш ставала гомогенною. Після перемішування розчину впродовж 5 хвилин, його потім пропускали через колонку з сильнокислотною катіонообмінною смолою, елюючи за допомогою MeOH. Продукт потім вилучали елюванням за допомогою MeOH, що містить 1 % NH₄OH. Зібраний матеріал концентрували, потім повторно розчиняли в MeOH і концентрували ще двічі для забезпечення повного видалення NH₄OH. Цей процес давав сполуку 169a (0,896 г, 76 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини.

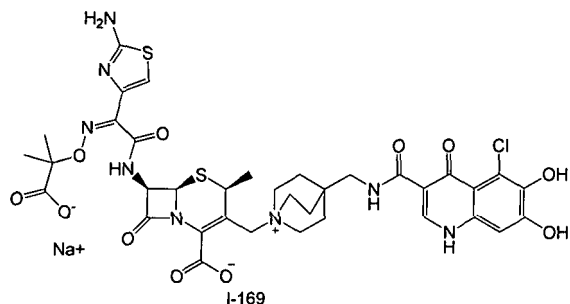
LCMS: (M+H)⁺: 748,7.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆): 9,94 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,85 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,82 (с, 2H), 5,28 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,59 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,13 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,72-2,82 (м, 6H), 1,30-1,40 (м, 6H), 0,87 (т, J=7,8 Гц, 2H), -0,06 (с, 9H).

Стадія (2): Сполука X-24 + Сполука 169a → Сполука I-169

Сполука I-169:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((4-((5-хлор-6,7-дигідроксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамідо)метил)хінуклідин-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 162, використовуючи сполуку 169a і сполуку X-24.

LCMS: (M+H)⁺: 859,5.

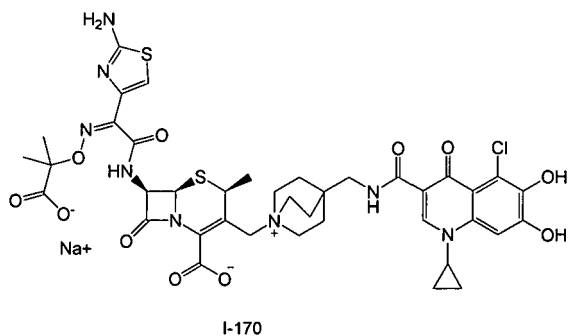
¹H-ЯМР (D₂O) δ: 8,10 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,71 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,32 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,52 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,82-4,03 (м, 2H), 3,29-3,53 (м, 6H), 3,23 (шир.с, 2H), 1,76-1,89 (м, 6H), 1,43 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Сполуки, показані нижче, отримували із сполуки X-24 і кожного відповідного аміну, який синтезували таким самим методом, як в прикладах 163-169.

Приклад 170: Синтез сполуки I-170

сполука I-170:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((4-((5-хлор-1-циклопропіл-6,7-дигідроксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамідо)метил)-хінуклідин-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло-[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



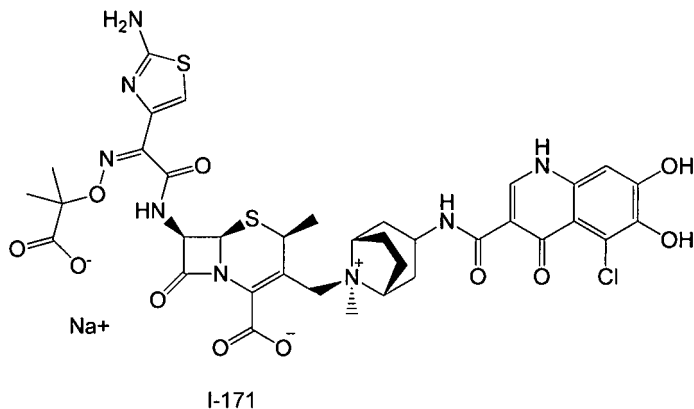
LCMS: (M+H)⁺: 899,5.

¹H-ЯМР (D₂O): 8,29 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,66-5,73 (м, 1H), 5,70 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,30 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,51 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,88-4,00 (м, 2H), 3,30-3,50 (м, 7H), 3,23 (шир.с, 2H), 1,82 (шир.с, 6H), 1,42 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,16 (д, J=6,3 Гц, 2H), 0,92 (шир.с, 2H).

Приклад 171: Синтез сполуки I-171

сполука I-171:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-(((1R, 5S, 8S)-3-(5-хлор-6,7-дигідроксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамідо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-ій-8-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



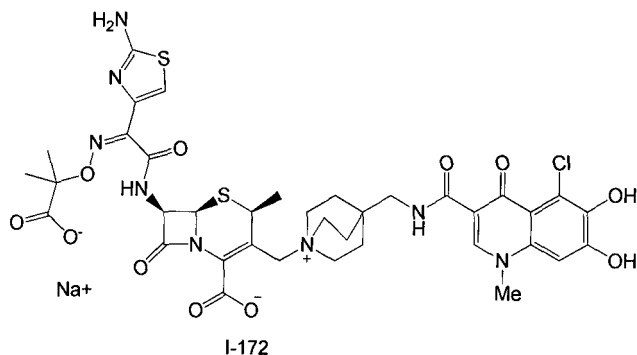
LCMS: (M+H)⁺: 859,2.

^1H -ЯМР (D_2O): 8,19 (шир.с, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,54 (шир.с, 1H), 5,70 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,34 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,07-4,26 (м, 1H), 3,91-4,04 (м, 3H), 3,86 (шир.с, 1H), 2,98 (шир.с, 3H), 2,41-2,81 (м, 5H), 2,22-2,40 (м, 3H), 1,90-2,05 (м, 2H), 1,45 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Приклад 172: Синтез сполуки I-172

Сполуки I-172:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((4-((5-хлор-6,7-дигідрокси-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамідо)метил)-хінуклідин-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



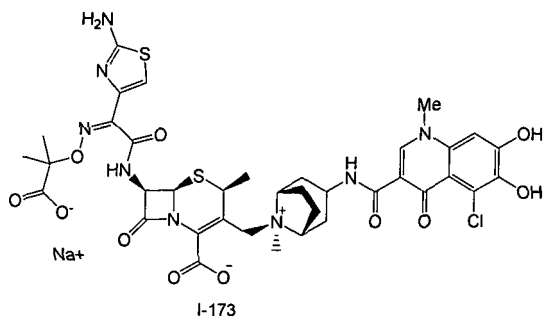
LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 873,5.

^1H -ЯМР (D_2O) δ : 8,11 (шир.с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,45 (шир.с, 1H), 5,71 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,33 (м, 1H), 4,53 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,94 (м, 2H), 3,54 (м, 3H), 3,32-3,50 (м, 7H), 3,23 (м, 2H), 1,83 (м, 6H), 1,43 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Приклад 173: Синтез сполуки I-173

Сполука I-171:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-(((1R, 5S, 8S)-3-(5-хлор-6,7-дигідрокси-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамідо)-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-ій-8-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 873,5.

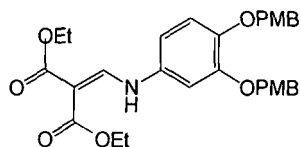
^1H -ЯМР (D_2O): 8,28 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,64 (шир.с, 1H), 5,67-5,74 (м, 1H), 5,71 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,35 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,64-4,67 (м, 1H), 4,13-4,20 (м, 1H), 3,94-4,05 (м, 3H), 3,83-3,91 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,58-2,80 (м, 3H), 2,44-2,57 (м, 2H), 2,30-2,41 (м, 2H), 1,93-2,06 (м, 3H), 1,46 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Приклад 174: Синтез сполуки I-174

Стадія (1): Сполука 166b \rightarrow Сполука 174a

сполука 174a:

діетил 2-(((3,4-біс((4-метоксибензил)окси)феніл)аміно)метил)ен)малонат



До розчину сполуки 166b (100 г, 274 ммоль) в iPrOH (800 мл) додавали діетил 2-(етоксиметил)ен)малонат (60,3 мл, 301 ммоль) при кімнатній температурі. Отриманий розчин нагрівали до 80°C впродовж 40 хвилин. Після чого суспензія ставала більш в'язкою, і її було важко перемішувати. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли невеликою кількістю iPrOH

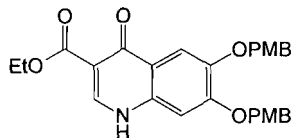
для розрідження суспензії і фільтрували через воронку Бюхнера, споліскуючи за допомогою iPrOH, з отриманням сполуки 174a (140 г, 96 % вихід).

LCMS: (M+H)⁺: 536,4.

Стадія (2): Сполука 174a → Сполука 174b

Сполука 174b:

Етил 6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-4-оксо-1,4-дигідро-хінолін-3-карбоксилат



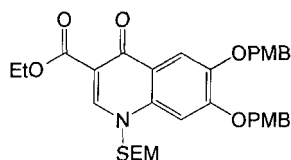
Дифеніловий ефір (167 мл) нагрівали до кипіння, використовуючи колбонагрівач, додавали порціями сполуку 174a (15,6 г, 29,0 ммоль), і отриманий розчин нагрівали впродовж 10 хвилин. Отриманий темний розчин охолоджували до кімнатної температури, розбавляли гексаном. Цю процедуру повторювали повністю 8 або більше разів (було перероблено сумарно 140 г вихідного матеріалу), і суміші гексанів з кожної партії об'єднували і фільтрували з отриманням неочищеного продукту у вигляді сірої твердої речовини. Тверду речовину знову розбавляли гексаном, і отриману суспензію перемішували впродовж 30 хвилин і фільтрували. Зібрану тверду речовину розбавляли MeOH, нагрівали до 80°C впродовж 30 хвилин і потім фільтрували з отриманням сполуки 174b (75 г, 59 % вихід).

LCMS: (M+H)⁺: 490,3.

Стадія (3): Сполука 174b → Сполука 174c

Сполука 174c:

етил 6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-4-оксо-1-((2-(триметил-силіл)етокси)метил)-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилат



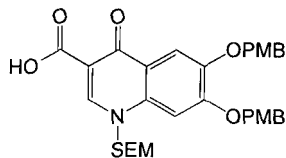
До суспензії сполуки 174b (20,0 г, 40,9 ммоль) в THF (300 мл) додавали K₂CO₃ (8,47 г, 61,3 ммоль) і SEMCl (7,97 мл, 44,9 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. До суміші додавали воду, і THF випаровували. Суміш, що залишилася, екстрагували за допомогою DCM (3×200 мл). Об'єднані органічні фази сушили, фільтрували і концентрували з отриманням сполуки 174c (23 г, 91 % вихід) у вигляді темнокервоної олії. Цей матеріал використовували на наступній стадії без очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 620,5.

Стадія (4): Сполука 174c → Сполука 174d

Сполука 17 d:

6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-4-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота



До розчину сполуки 174c (23 г, 37 ммоль) у воді (200 мл) і MeOH (200 мл) додавали NaOH (7,42 г, 186 ммоль). Суміш перемішували при 80°C впродовж 1 години. Метанол випаровували, і до розчину додавали водний розчин HCl для доведення величини pH до 6. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією з отриманням сполуки 174d (19,8 г, 90 % вихід) у вигляді сірої твердої речовини.

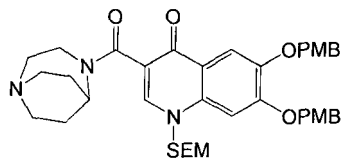
LCMS: (M+H)⁺: 592,2.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆): 8,63 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,34 (с, 1H), 6,92-6,97 (м, J=8,6 Гц, 2H), 6,92-6,97 (м, J=9,0 Гц, 2H), 5,66 (с, 2H), 5,19 (с, 2H), 5,09 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,54 (т, J=7,8 Гц, 2H), 0,84 (т, J=7,8 Гц, 2H), -0,07 (с, 9H).

Стадія (5): Сполука 174d → Сполука 174e

Сполука 174e:

3-(1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-4-карбоніл)-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)хінолін-4(1H)-он



До розчину сполуки 174d (24,0 г, 40,6 ммоль) в DMF (250 мл) додавали НАТУ (18,5 г, 48,7 ммоль) і DIPEA (28,3 мл, 162 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Потім додавали 1,4-діаза-біцикло[3.2.2]нонан (5,63 г, 44,6 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Додавали воду і EtOAc, і водну фазу тричі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, і концентрували під вакуумом. Залишок очищали хроматографією з нормальними фазами (24 г колонка, 0-10 % розчинника В в розчиннику А; розчинник А=DCM, розчинник В=10:90:1 MeOH:DCM: NH_4OH). Виділену тверду речовину розчиняли в DCM, промивали водою, і потім органічну фазу концентрували. Залишок елюювали через невелику колонку з силікагелем (4 г, 0-10 % MeOH/DCM) з отриманням сполуки 174e (16,4 г, 58 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини.

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 700,6.

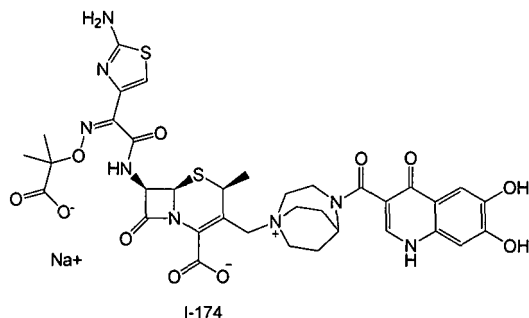
^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 8,22 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,41 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,35 (с, 1H), 6,95 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,95 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,63 (с, 2H), 5,21 (с, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,53 (шир.с, 1H), 3,76 (с, 6H), 3,46-3,59 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 3,36-3,42 (м, 1H), 2,78-3,04 (м, 6H), 1,43-2,02 (м, 4H), 0,88-1,34 (м, 3H), 0,84 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), -0,07 (с, 9H).

Примітка: Ця проміжна сполука існує у вигляді суміші амідних ротамерів, що виявляються методом ^1H ЯМР. Наводяться хімічні зрушення тільки для основного ротамеру.

Стадія (4): Сполука X-24 + Сполука 174e → Сполука I-174

Сполука I-174:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((4-(6,7-дигідроксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоніл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



I-174

Цю сполуку отримували двостадійним синтезом, як в прикладі 162, використовуючи сполуку 174e і сполуку X-24.

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 811,3.

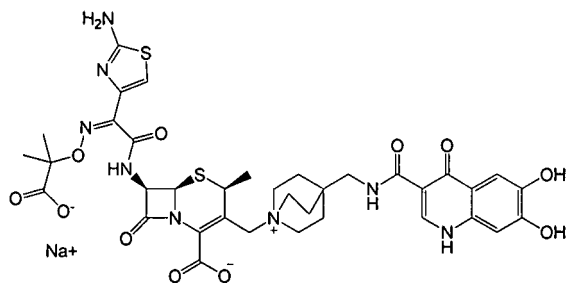
^1H -ЯМР (D_2O) δ : 8,00 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,71 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,32 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,77 (шир.с, 1H), 4,17 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,87-4,08 (м, 2H), 3,26-3,85 (м, 8H), 2,26 (м, 3H), 1,45 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Сполуки, показані нижче, отримували таким самим методом, як в наведеному вище прикладі, із сполуки X-24 і кожного відповідного аміну, який синтезували відповідно до методики, описаної в патентному документі WO2013052568A1.

Приклад 175: Синтез сполуки I-175

сполука I-175:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((4-((6,7-дигідроксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамідо)метил) хінуклідин-1-ій-1-іл)-метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



I-175

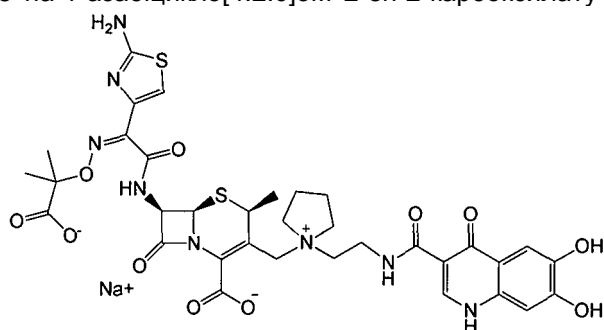
LCMS: (M+H)⁺: 825.6.

¹H-ЯМР (D₂O): 8,39 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,68 (шир.с, 1H), 5,71 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,31 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,50 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,85-4,02 (м, 2H), 3,38-3,54 (м, 3H), 3,22-3,37 (м, 5H), 1,82 (шир.с, 6H), 1,42 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Приклад 176: Синтез сполуки I-176

сполука I-176:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((1-(2-(6,7-дигідроксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамідо)етил) піролідин-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



I-176

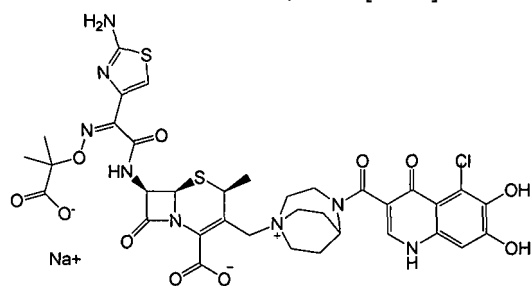
LCMS: (M+H)⁺: 799,6.

¹H-ЯМР (D₂O): 8,19 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,70 (д, J=4,5Гц, 1H), 5,35 (д, J=,8 Гц, 1H), 4,91 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,16 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,92-4,01 (м, 1H), 3,66-3,88 (м, 2H), 3,56-3,65 (м, 1H), 3,31-3,52 (м, 5H), 1,98-2,19 (м, 4H), 1,45 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Приклад 177: Синтез сполуки I-177

сполука I-177:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((4-(5-хлор-6,7-дигідроксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоніл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло- [4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



I-177

LCMS: (M+H)⁺: 845,3.

¹H-ЯМР (D₂O): 7,87 (шир.с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,70 (шир.с, 1H), 5,71 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,31 (д, J=,8 Гц, 1H), 4,74-4,81 (м, 1H), 4,14-4,28 (м, 2H), 3,92-4,08 (м, 1H), 3,28-3,91 (м, 8H), 2,03-2,34 (м, 4H), 1,44 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,36 (с, 3H).

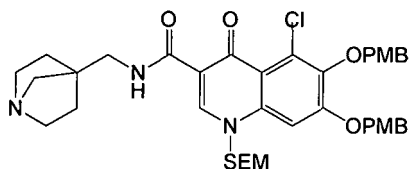
Примітка: Цей аналог існує у вигляді суміші амідних ротамерів, що виявляються методом ¹H ЯМР. Наводяться хімічні зрушення тільки для основного ротамеру.

Приклад 178: Синтез сполуки I-178

Стадія (1): Сполука 167i → Сполука 178a

сполука 178a:

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гептан-4-ілметил)-5-хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-4-оксо-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід



До розчину сполуки 167i (2,56 г, 3,27 ммоль) в DMF (80 мл) додавали HATU (1,49 г, 3,92 ммоль) і DIPEA (2,29 мл, 13,1 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Потім додавали 1-азабіцикло[2.2.1]гептан-4-ілметанамін дигідрохлорид (WO 2011125966A1, 0,716 г, 3,60 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. До суміші додавали воду і EtOAc, і водну фазу тричі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок очищали на приладі Combiflash, використовуючи колонку Biotage KP-NH (45-90 % 3:1 EtOAc/EtOH в гексанах) з отриманням сполуки 178a (560 мг, 23 % вихід) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

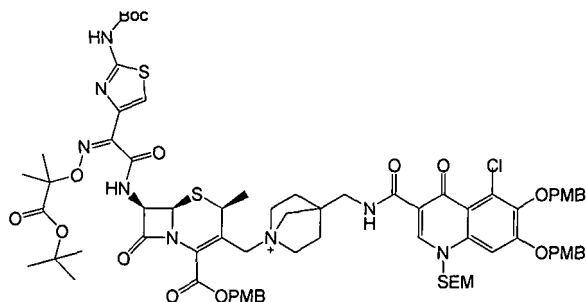
LCMS: (M+H)⁺: 734,4.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆): 10,01 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,85 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,82 (с, 2H), 5,28 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,67 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,55-3,62 (м, 4H), 2,70-2,84 (м, 2H), 2,16 (с, 2H), 1,73-1,81 (м, 2H), 1,46-1,58 (м, 2H), 1,13-1,28 (м, 2H), 0,87 (т, J=8,0 Гц, 2H), -0,06 (с, 9H).

Стадія (2): Сполука X-24 + Сполука 178a → Сполука 178b

сполука 178b:

1-(((4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(((1-(третбутоксид)-2-метил-1-оксо-пропан-2-іл)оксид)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)-тіазол-4-іл)ацетамід)-2-(((4-метоксибензил)окси)карбоніл)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-3-іл)метил)-4-((5-хлор-6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-4-оксо-1-((2-(триметил-силіл)етокси)метил)-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід)метил)-1-азабіцикло[2.2.1]гептан-1-ій



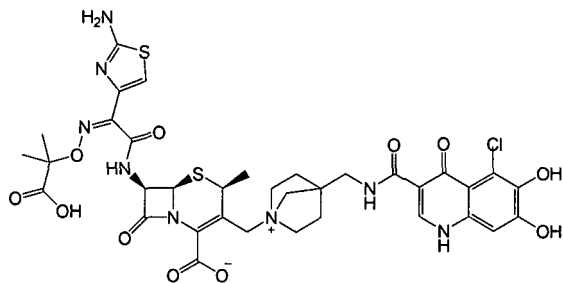
До розчину сполуки 178a (0,840 г, 1,075 ммоль) в DMF (3,60 мл) при 0°C додавали розчин сполуки X-24 (1,00 г, 1,13 ммоль) в DMF (3,60 мл), і суміш перемішували впродовж 30 хвилин при 0°C. Додавали охолоджений льодом розчин NaCl (5 % водний розчин, 30 мл), і отриману суспензію перемішували при 0°C впродовж 15 хвилин, фільтрували і сушили під вакуумом з отриманням сполуки 178b (1,64 г, 72 % вихід). Цей матеріал використовували на наступній стадії без очищення.

LCMS: (M+H)⁺: 1492,5.

Стадія (3): Сполука 178b → Сполука 178c

сполука 178c:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксид)іміно) ацетамід)-3-(((5-хлор-6,7-дигідроксид)-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід)метил)-1-азабіцикло[2.2.1]гептан-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



До розчину сполуки 178b (1,64 г, 0,769 ммоль) в DCM (15 мл) при -40°C додавали анізол (0,840 мл, 7,69 ммоль) і 1 М розчин AlCl_3 в нітродметані (7,69 мл, 7,69 ммоль). Отриману грудкувату суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хвилин і додавали розчин MeCN, воду і 1н водний розчин HCl (співвідношення 1:1:0, 25, 30 мл), потім 30 мл iPr_2O . Органічний шар екстрагували розчином 20 % MeCN в 0,5 М водному розчині HCl (2×30 мл). До об'єднаних водних шарів додавали смолу HP20SS (8 г), і суміш концентрували до повного видалення MeCN. Цей зразок фільтрували через картридж, який був заздалегідь завантажений додатковою кількістю смоли HP20SS (15 г). Картридж під'єднували до приладу Combiflash, і 100 % воду елюювали через картридж до тих пір, поки значення pH фракцій не ставало >4. Приєднували колонку з оберненою фазою Combiflash (100 г C18 колонка), і продукт елюювали, використовуючи суміш 0-20 % MeCN/вода впродовж 10 хвилин і потім суміш 30 % MeCN/вода впродовж 15 хвилин. Чисті фракції збирали з отриманням сполуки 178c (370 мг, 55 % вихід).

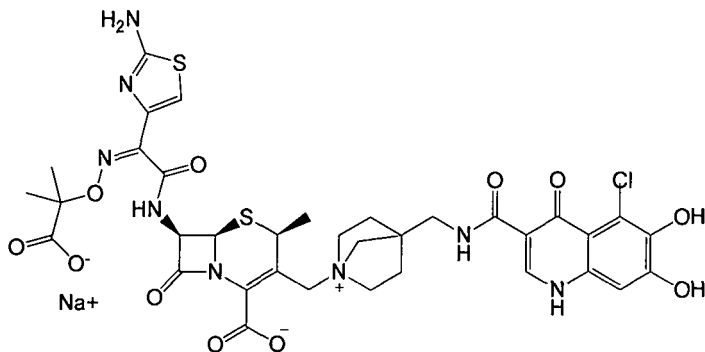
LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 845,3.

^1H -ЯМР (D_2O): 10,38-10,54 (м, 1H), 9,86 (шир.с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,31 (шир.с, 2H), 6,92 (шир.с, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,71-5,84 (м, 1H), 5,26 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,93 (м, 1H), 3,92-4,00 (м, 1H), 3,81-3,92 (м, 1H), 3,48-3,63 (м, 6H), 3,22-3,28 (м, 2H), 1,94-2,10 (м, 2H), 1,71 (шир.с, 2H), 1,47 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,11-1,33 (м, 3H).

Стадія (4): Сполука 178c → Сполука I-178

сполука I-178:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-(((4-((5-хлор-6,7-дигідроксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамідо)метил)-1-азабіцикло-[2.2.1]гептан-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-аза-біцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль



I-178

Інтенсивно перемішуваний розчин сполуки 178c (140 мг, 0,164 ммоль) у воді (11 мл) і ацетонітрилі (5,52 мл) охолоджували до 0°C, використовуючи крижану баню, і додавали по краплях 0,1 М водний розчин NaOH до тих пір, поки значення pH не досягало 5,5. Додавали невеликий шматочок сухого льоду для нейтралізації якого-небудь надлишку гідроксиду натрію і потім видаляли під вакуумом ацетонітрил. Розчин, що залишився, концентрували ліофілізацією з отриманням сполуки I-178 (139 мг, 97 % вихід).

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 845,3.

^1H -ЯМР (D_2O): 8,12 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,63 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,24 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,75-4,80 (м, 1H), 4,15 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,60 (м, 6H), 3,33 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,21 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 2,11 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,42 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

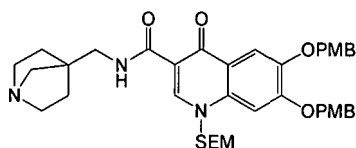
Приклад 179: Синтез сполуки I-179

Стадія (1): Сполука 151d → Сполука 179a

сполука 179a:

N-(1-азабіцикло[2.2.1]гептан-4-ілметил)-6,7-біс((4-метокси-бензил)окси)-4-оксо-1-((2-

(триметилсиліл)етокси)метил)-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід



До розчину сполуки 151d (1,00 г, 1,69 ммоль) в DMF (25 мл) додавали НАТУ (0,771 г, 2,03 ммоль) і DIPEA (1,18 мл, 6,76 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Потім додавали 1-азабіцикло-[2.2.1]гептан-4-ілметанамін (WO 2011125966A1, 0,337 г, 1,690 ммоль), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. До суміші додавали воду і EtOAc, і водну фазу екстрагували тричі за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок очищали автоматизованою хроматографією (100 % гексани, потім 0-45 % 3: 1 EtOAc/EtOH в гексанах, колонка 55 г Biotage® KP-NH) з отриманням сполуки 179a (560 мг, 47 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини.

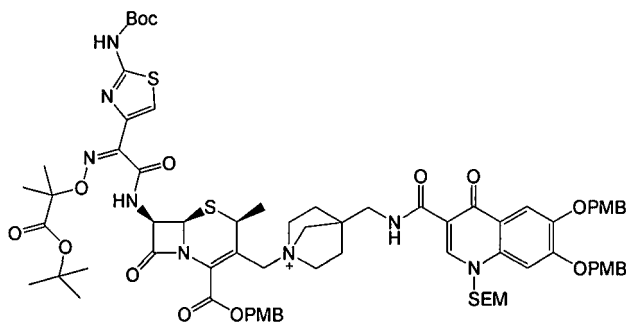
LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 700,4.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 10,21 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,95 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,96 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 5,81 (с, 2H), 5,23 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,67 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,55 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,69-2,87 (м, 2H), 2,43-2,50 (м, 2H), 2,18 (с, 2H), 1,46-1,62 (м, 2H), 1,21-1,28 (м, 2H), 0,83 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), -0,08 (с, 9H).

Стадія (2): Сполука X-24 + Сполука 179a → Сполука 179b

сполука 179b:

4-((6,7-біс((4-метоксибензил)окси)-4-оксо-1-((2-(триметил-силіл) етокси)метил)-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамідо)метил)-1-(((4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(((1-(третбутоксі)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)оксі)іміно)-2-(2-((третбутоксикарбоніл)аміно)тіазол-4-іл)-ацетамідо)-2-(((4-метоксибензил)окси)карбоніл)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-3-іл)метил)-1-азабіцикло-[2.2.1]гептан-1-ій



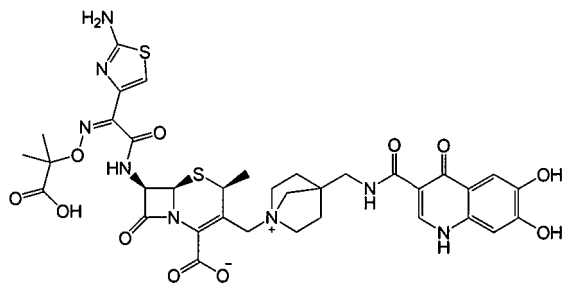
До розчину сполуки 179a (560 мг, 0,784 ммоль) в DMF (2,61 мл) при 0°C додавали розчин сполуки X-24 (729 мг, 0,823 ммоль) в DMF (2,61 мл), і суміш перемішували впродовж 30 хвилин при 0°C. Додавали холодний розчин NaCl (5 % водний, 30 мл), і отриману суспензію перемішували при 0°C впродовж 15 хвилин, фільтрували і сушили під вакуумом з отриманням сполуки 179b (1,15 г, 92 % вихід). Цей матеріал використовували на наступній стадії без очищення.

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 1457,5.

Стадія (3): Сполука 179b → Сполука 179c

сполука 179c:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-(((4-((6,7-дигідроксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамідо)метил)-1-азабіцикло[2.2.1]-гептан-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло-[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат



До розчину сполуки 179b (1,13 г, 0,646 ммоль) в DCM (15 мл) при -40°C додавали анізол (0,84 мл, 7,7 ммоль) і 1 М розчин AlCl_3 в нітродметані (6,46 мл, 6,46 ммоль). Отриману грудкувату суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хвилин. Додавали суміш MeCN, води і 1н водного розчину HCl (співвідношення 1:1:0, 25, 30 мл), потім 30 мл iPr_2O . Органічний шар екстрагували розчином 20 % MeCN в 0,5 М водному розчині HCl (2(30 мл). До об'єднаних водних шарів додавали смола HP20SS (10 г), і суміш концентрували для видалення ацетонітрилу. Суспензію, що залишилася, фільтрували через картридж, в який заздалегідь була завантажена смола HP20SS (20 г). Картридж під'єднували до приладу Combiflash і промивали 100 % водою до тих пір, поки значення pH фракцій не стало >4. Під'єднували скляну колонку Yamazen Ultrapack ODS-S-50C, і продукт елюювали 100 % H_2O впродовж 5 хвилин, 0-18 % MeCN/ H_2O впродовж 30 хвилин, і 18 % MeCN/ H_2O впродовж 10 хвилин. Найчистіші фракції збирали з отриманням сполуки 179c (200 мг, 38 % вихід).

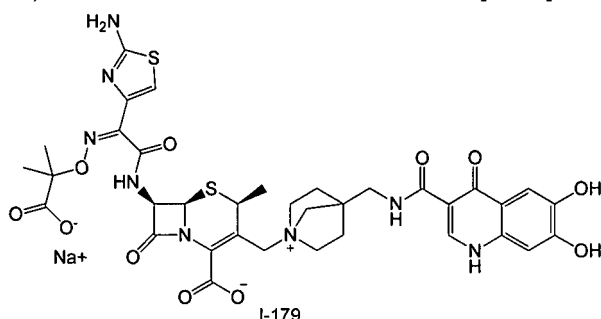
LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 811,4.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 12,82 (шир.с, 1H), 10,53 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 10,37 (шир.с, 1H), 10,06 (шир.с, 1H), 9,44 (шир.с, 1H), 8,47 (шир.с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,33 (шир.с, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,75 (дд, $J=7,3, 5,3$ Гц, 1H), 5,26 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,99-5,18 (м, 1H), 3,91-4,09 (м, 2H), 3,43-3,62 (м, 8H), 1,92-2,13 (м, 2H), 1,64-1,78 (м, 2H), 1,46 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,19-1,38 (м, 3H).

Стадія (4): Сполука 179c → Сполука I-179

сполука I-179:

(4S, 6R, 7R)-7-((Z)-2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(((2-карбокси-пропан-2-іл)оксі)іміно) ацетамідо)-3-((4-((6,7-дигідроксі-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамідо)метил)-1-азабіцикло[2.2.1]-гептан-1-ій-1-іл)метил)-4-метил-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло-[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилату натрієва сіль

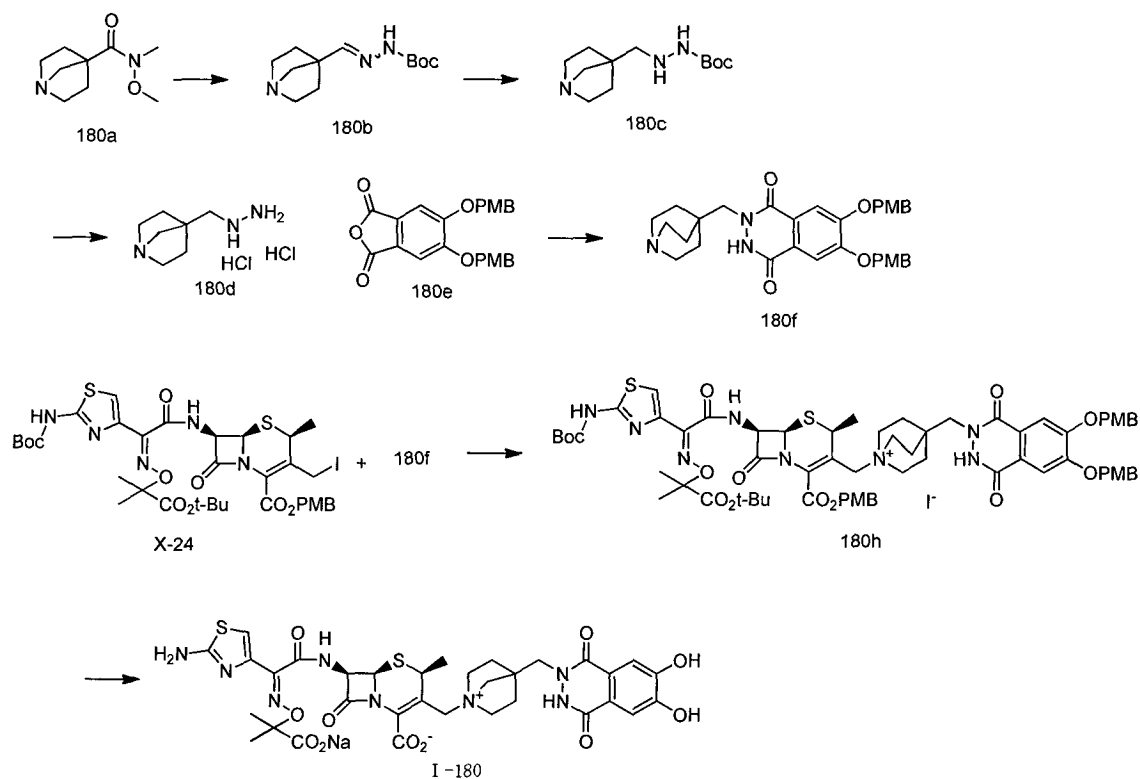


Розчин сполуки 179c (200 мг, 0,245 ммоль) у воді (11 мл) і ацетонітрилі (5,50 мл) охолоджували до 0°C, використовуючи крижану баню, і додавали по краплях 0,2 М водний розчин NaOH до тих пір, поки значення pH не досягало 5,5. Додавали невеликий шматочок сухого льоду для нейтралізації якого-небудь надлишку гідроксиду натрію і потім видаляли ацетонітрил під вакуумом. Розчин, що залишився, концентрували ліофілізацією з отриманням сполуки I-179 (203 мг, 99 % вихід).

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 811,2.

^1H -ЯМР (D_2O): 8,30 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,61 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,20 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,73-4,78 (м, 1H), 4,14 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 3,97 (кв., $J=7,3$ Гц, 1H), 3,64 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,42-3,60 (м, 4H), 3,31 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,23 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,01-2,20 (м, 2H), 1,79-1,93 (м, 2H), 1,41 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,35 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Приклад 180: Синтез сполуки I-180



Стадія (1): Сполука 180a → Сполука 180b

Сполуку 180a (1,45 г, 7,9 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (15 мл) і потім додавали алюмогідрид літію (0,3 г, 7,9 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. До реакційної суміші потім додавали декагідрат сульфату натрію при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. До реакційної суміші потім додавали третбутилгідразинкарбоксилат (2,1 г, 15,7 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі, нерозчинну речовину видаляли фільтрацією, і потім розчиняли в етилацетаті і додавали насичений водний розчин лимонної кислоти. Водну фазу відділяли і екстрагували хлороформом. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію. Сульфат магнію фільтрували, і потім витримували рідину при зниженому тиску з отриманням сполуки 180b (2,28 г, 113 %). Отриману сполуку 180b використовували без очищення в наступній реакції.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 10,52 (1H, c), 7,55 (1H, c), 2,85-2,77 (2H, м), 2,29 (2H, c), 1,78-1,70 (2H, м), 1,42 (9H, c), 1,38 (2H, c), 1,26-1,16 (2H, м).

Стадія (2): Сполука 180b → Сполука 180c

Всю отриману кількість сполуки 180b (2,28 г) розчиняли в метанолі (25 мл) і потім додавали ціаноборгідрид натрію (1,2 г, 19,1 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували при 0°C впродовж 10 хвилин і потім додавали водний розчин 2 моль/л хлористоводневої кислоти до тих пір, поки значення pH не досягло 4,0. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин, суміш концентрували і додавали водний розчин 8 моль/л гідроксиду натрію, і потім екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію. Сульфат натрію фільтрували, і потім рідину витримували при зниженому тиску з отриманням сполуки 180c (2,99 г, 130 %). Отриману сполуку 180c використовували без очищення в наступній реакції.

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 8,22 (1H, c), 4,30 (1H, c), 2,98 (2H, д, J=4,0 Гц), 2,75-2,69 (2H, м), 2,47-2,41 (2H, м), 2,14 (2H, c), 1,53-1,38 (13H, м).

Стадія (3): Сполука 180c → Сполука 180d

Всю отриману кількість сполуки 180c (2,99 г) розчиняли в метанолі (24 мл) і потім додавали розчин 4 моль/л хлористоводневої кислоти (23,8 мл, 95 ммоль) в 1,4-діоксані при 0°C. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Осаджену тверду речовину потім збирали фільтрацією і промивали розчином 50 % метанол/етилацетат з отриманням сполуки 180d (2,31 г, 113 %).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 10,78 (1H, c), 7,45-7,20 (4H, м), 3,28-3,22 (2H, м), 3,18 (2H, c), 3,07 (2H, c), 1,97-1,91 (2H, м), 1,72-1,66 (2H, м).

Стадія (4): Сполука X-180d + Сполука 180e → Сполука 180f

До суспензії всієї отриманої кількості сполуки 180d (2,31 г) в 1,4-діоксані (45 мл) додавали ацетат натрію (3,91 г, 47,7 ммоль) і сполуку 180e (4,81 г, 11,4 ммоль). Після перемішування при кімнатній

температурі впродовж 1 години, перемішували при 70°C впродовж 2 годин. Реакційну суміш розбавляли сумішшю етилацетат/тетрагідрофуран і водним розчином гідроксиду натрію, потім розділяли і розбавляли водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над сульфатом натрію. Сульфат натрію фільтрували, і потім рідину концентрували при зниженому тиску. Рідину, що містить сполуку, піддавали колонковій хроматографії на силікагелі, елюючи необхідну сполуку етилацетатом (10 % триетиламін)/метанол (10 % триетиламін). Фракцію, що містить необхідну сполуку, концентрували при зниженому тиску з отриманням сполуки 180f (1,79 г, 35 %).

¹H-ЯМР (DMSO-D₆) δ: 7,60 (1H, c), 7,49 (1H, c), 7,40-7,36 (4H, м), 6,96-6,93 (4H, м), 5,16 (2H, c), 5,15 (2H, c), 4,18 (2H, c), 3,75 (3H, c), 3,75 (3H, c), 2,74-2,68 (2H, м), 2,47-2,41 (2H, м), 2,30 (2H, c), 1,57-1,51 (2H, м), 1,20-1,14 (2H, м).

Стадія (4): Сполука X-24 + Сполука 180f → Сполука 180f → Сполука I-180

Сполуку X-24 (886 мг, 1,0 ммоль) і сполуку 180f (544 мг, 1,0 ммоль) використовували для синтезу цільової сполуки, яку отримували таким самим методом, як в прикладі 120.

Отримана кількість: 225 мг (28 %)

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,47 (1H, c), 7,27 (1H, c), 6,98 (1H, c), 5,76 (1H, д, J=4,3 Гц), 5,37 (1H, д, J=4,3 Гц), 4,88 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,34 (2H, c), 4,24 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,06 (1H, кв., J=7,0 Гц), 3,64-3,43 (6H, м), 2,23-2,15 (2H, м), 2,04-1,97 (2H, м), 1,54 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,51 (3H, c), 1,49 (3H, c).

LCMS (m+1) = 785

Сполуки, показані в наступних таблицях, можуть бути отримані таким самим методом, як в наведеному вище прикладі

Таблиця 1

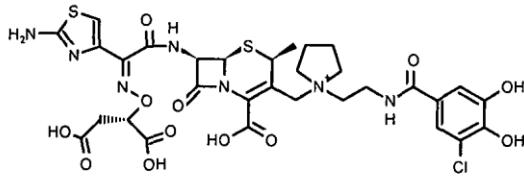
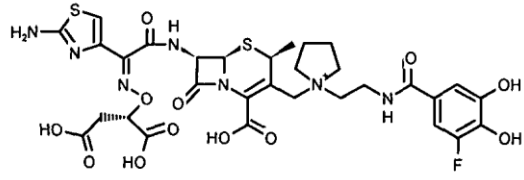
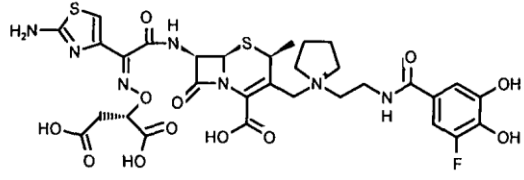
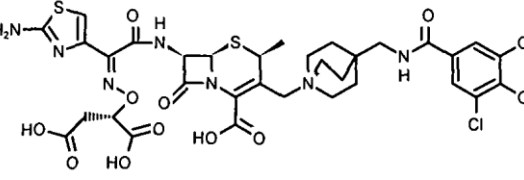
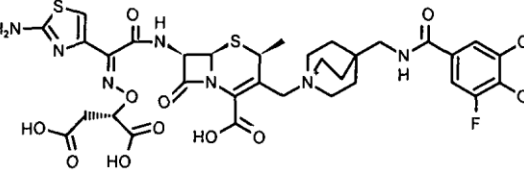
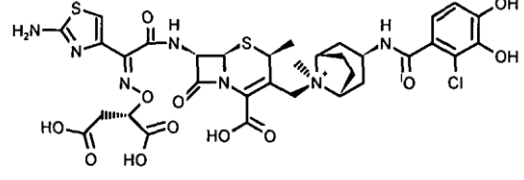
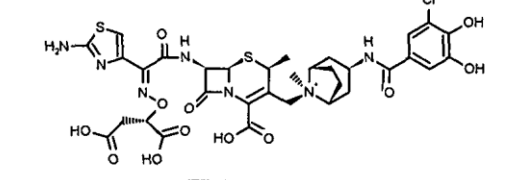
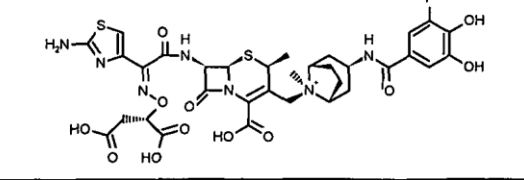
Приклад №	Структура
II-1	
II-2	
II-3	
II-4	
II-5	
II-6	
II-7	
II-8	

Таблица 2

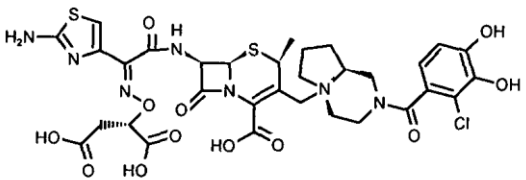
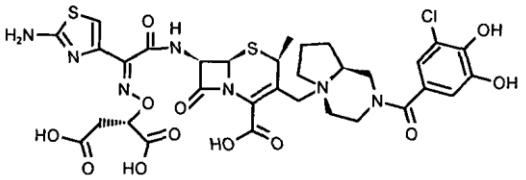
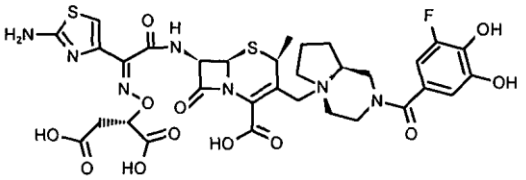
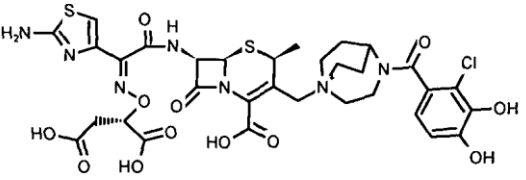
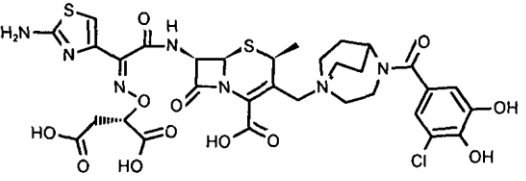
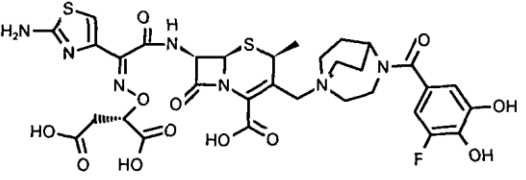
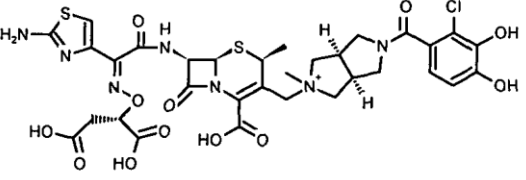
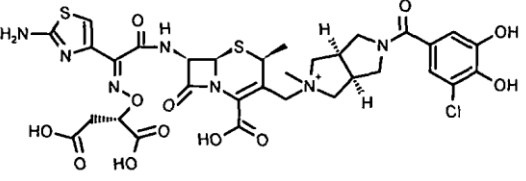
Приклад №	Структура
II-9	
II-10	
II-11	
II-12	
II-13	
II-14	
II-15	
II-16	

Таблица 3

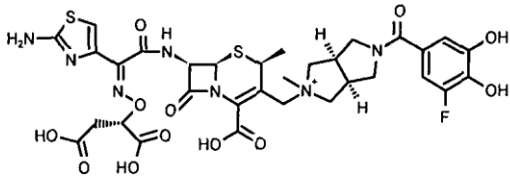
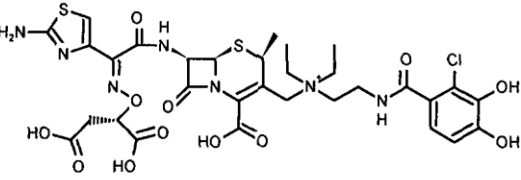
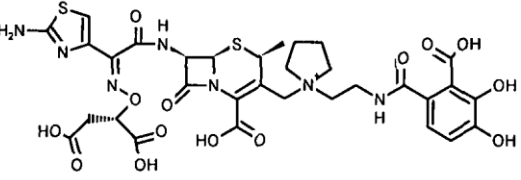
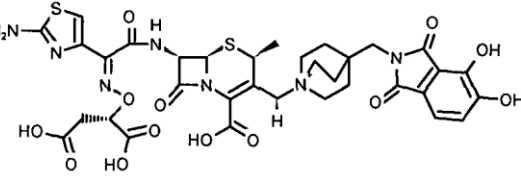
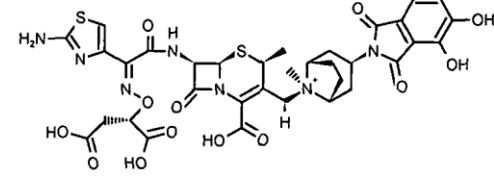
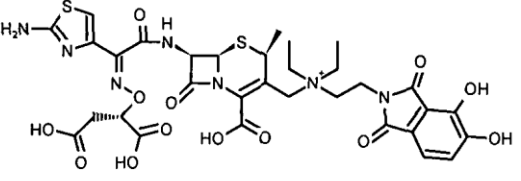
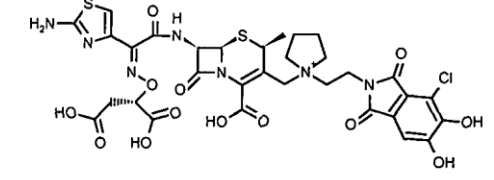
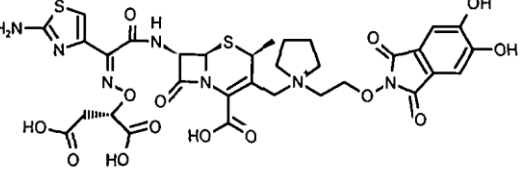
Приклад №	Структура
II-17	
II-18	
II-19	
II-20	
II-21	
II-22	
II-23	
II-24	

Таблица 4

Приклад №	Структура
II-25	
II-26	
II-27	
II-28	
II-29	
II-30	
II-31	
II-32	

Таблица 5

Приклад №	Структура
II-33	
II-34	
II-35	
II-36	
II-37	
II-38	
II-39	
II-40	

Таблица 6

Приклад №	Структура
II-41	
II-42	
II-43	
II-44	
II-45	
II-46	
II-47	
II-48	

Таблица 7

Приклад №	Структура
II-49	
II-50	
II-51	
II-52	
II-53	
II-54	
II-55	

Приклад випробувань 1

Сполуку (I) винаходу оцінювали на його антибактеріальну активність *in vitro*.

Метод

Вимірювання мінімальної інгібувальної концентрації (MIC: мкг/мл) проводили методом CLSI (Інституту клінічних і лабораторних стандартів), і кількість бактерій для інокуляції складала 5×10^5 колонієутворюючих одиниць/мл, і в якості випробовуваного середовища використовували збалансований по катіонному складу бульйон Iso-Sensitest, що містить людський апотрансферин, і експеримент проводили, використовуючи метод мікророзведення бульйону. Використовувані бактерії перераховані нижче.

Таблиця 8

№	Вид бактерій	Назва штаму	Продукований фермент	Тип штаму
1	E.Coli	JMI1890	PER-1, TEM-1	Штам, продукуючий ESBL
2	A.baumannii	JMI7	PER-1, OXA-23, OXA-51	Штам, продукуючий ESBL і OXA-тип карбапенемази
3	A.baumannii	JMI2346	OXA-51, TEM	Штам, продукуючий ESBL і OXA-тип карбапенемази
4	K.pneumoniae	SR01358	KPC-2	Штам, продукуючий ESBL і KPC-тип карбапенемази

Результати

Результати випробувань наведені в таблицях нижче. Значення інгібувальної активності виражені в мікрограм/мл (мкг/мл).

Таблиця 9

Сполуки	E.Coli JMI:1890	A.baumannii JMI:7	A.baumannii JMI:2346	K.pneumoniae SR01358
I-1	1	1	16	≤0,031
I-3	0,5	0,5	2	≤0,031
I-8	1	1	16	0,25
I-10	1	1	8	≤0,031
I-11	2	2	16	0,063
I-12	0,25	1	4	≤0,031
I-13	1	2	8	0,063
I-14	1	2	8	≤0,031
I-15	1	4	16	
I-16	0,5	1	8	≤0,031
I-17	2	4	16	≤0,031
I-20	0,063	0,125	0,5	≤0,031
I-21	0,5	0,5	2	0,063
I-22	0,5	0,5	4	≤0,031
I-23	1	1	4	0,063
I-24	2	1	8	0,125
I-25	0,25	0,5	2	≤0,031
I-26	0,5	0,5	4	≤0,031
I-27	0,5	0,5	4	≤0,031
I-32	1	0,5	2	0,125
I-33	0,25	1	4	0,063
I-35	0,5	1	16	≤0,031
I-36	0,5	0,5	4	0,125
I-37	0,5	1	4	0,125
I-38	0,25	0,25	0,5	0,063
I-39	0,25	0,125	1	0,063
I-40	0,5	1	4	0,063
I-41	1	1	4	0,063
I-42	0,5	0,5	2	0,063
I-43	0,5	1	4	0,063

Таблиця 10

Сполуки	E.Coli JMI:1890	A.baumannii JMI:7	A.baumannii JMI:2346	K.pneumoniae SR01358
I-51	0,5	2	8	0,125
I-52	0,25	1	4	≤0,031
I-53	0,25	2	4	0,25
I-60	1	1	4	≤0,031
I-61	2	2	16	0,063

I-62	0,063	0,5	2	≤0,031
I-63	1	1		≤0,031
I-64	0,125	2	4	≤0,031
I-65	0,125	0,5	2	≤0,031
I-66	0,063	0,25	1	≤0,031
I-67	0,25	1	2	≤0,031
I-68	0,5	2	8	≤0,031
I-69	0,25	1	8	≤0,031
I-71	0,25	0,5	2	≤0,031
I-72	0,125	1	4	≤0,031
I-73	0,063	0,25	2	≤0,031
I-74	0,25	0,25	4	≤0,031
I-75	0,125	0,25	4	≤0,031
I-76	0,25	0,5	4	≤0,031
I-77	0,25	0,5	1	≤0,031
I-78	0,25	0,5	8	≤0,031
I-83	0,063	0,5	2	≤0,031
I-84	2	1	16	≤0,031
I-85	0,5	2	8	0,25

Таблица 11

Сполуки	E.Coli JMI:1890	A.baumannii JMI:7	A.baumannii JMI:2346	K.pneumoniae SR01358
I-90	1	0,5	8	≤0,031
I-92	2	4	16	0,125
I-94	0,5	1	4	0,063
I-96	0,125	1	8	≤0,031
I-98	0,063	0,5	4	≤0,031
I-99	1	2	16	≤0,031
I-100	0,125	0,5	1	0,063
I-101	0,063	0,25	0,5	≤0,031
I-102	0,125	0,5	2	≤0,031
I-103	0,25	0,5	2	≤0,031
I-104	0,125	1	1	≤0,031
I-105	0,25	2	4	≤0,031
I-107	0,5	2	4	≤0,031
I-108	0,5	0,5	2	≤0,031
I-109	0,5	1	8	0,063
I-113	0,25	0,25	4	≤0,031
I-114	0,125	0,5	4	≤0,031
I-115	0,25	0,25	2	≤0,031
I-116	≤0,031	0,25	1	≤0,031
I-117	≤0,031	0,5	1	0,25
I-118	≤0,031	0,25	0,5	0,063
I-120	0,063	0,5	2	≤0,031
I-121	0,063	0,5	2	≤0,031
I-122	0,25	0,5	2	≤0,031
I-123	0,125	0,5	4	≤0,031
I-124	0,125	0,5	2	≤0,031
I-125	0,125	0,5	8	≤0,031

Таблица 12

Сполуки	E.Coli JMI:1890	A.baumannii JMI:7	A.baumannii JMI:2346	K.pneumoniae SR01358
I-4	2	1		≤0,031

I-54	0,125	0,5	1	≤0,031
I-81	0,5	2	8	≤0,031
I-126	0,063	0,25	0,5	≤0,031
I-130	8			≤0,031
I-131	0,125	2	2	0,063
I-132	0,25	1	4	≤0,031
I-133	0,063	0,5	2	≤0,031
I-134	0,125	1	2	≤0,031
I-135	0,125	1	4	≤0,031
I-136	0,5	1	2	≤0,031
I-137	0,25	0,5	2	≤0,031
I-138	0,25	0,5	4	≤0,031
I-140	0,5	4		≤0,031
I-142	0,25	0,5	2	≤0,031
I-150	2	0,5	2	≤0,031
I-160	≤0,031	0,25	0,5	0,063
I-161	≤0,031	0,25	4	≤0,031
I-164	≤0,031	0,5	2	≤0,031
I-165	≤0,031	0,5	1	≤0,031
I-169	0,063	0,25	0,5	≤0,031
I-174	4	0,25	1	≤0,031
I-177	0,063	0,25	0,5	≤0,031
I-180	≤0,031	0,5	1	≤0,031

Як показано вище, сполуки формули (I) винаходу володіють широким спектром антибактеріальної дії, зокрема, широким спектром антибактеріальної активності відносно грамнегативних бактерій, і/або ефективністю відносно бактерій з множинною лікарською резистентністю, і, крім того, проявляють високу стабільність відносно грамнегативних бактерій, продукуючих бета-лактамазу.

Приклад приготування лікарського препарату 1

Порошок сполуки даного винаходу піддають переробці з отриманням лікарського препарату, що ін'єктується.

ПРОМИСЛОВА ЗАСТОСОВНІСТЬ

Сполуки даного винаходу мають широкий спектр антибактеріальної дії відносно грамнегативних бактерій і грампозитивних бактерій, і вони ефективні в якості антибактеріального лікарського засобу, що має високу стабільність відносно грамнегативних бактерій, продукуючих бета-лактамазу. Крім того, дані сполуки характеризуються хорошою фармакокінетикою і мають високу розчинність у воді, і, тому, вони особливо ефективні в якості лікарського засобу, що ін'єктується.