



Республика Таджикистан

(19)TJ (11)339

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(51) 6 C07D 217/06, 401/06, 495/04,
C07K 5/00, A61K 31/47,
38/02, 38/07

(12) Описание изобретения К ПАТЕНТУ

1

2

(21) 96000281

(22) 07.10.94

(31) 08/133,543, 08/133,696, 08/190,764

(32) 07.10.93, 07.10.93, 02.02.94

(33) US, US, US

(46) 01.07.2002, Бюл.№2 (26)

(72) Дрессмен Брюс Э., Хэммонд Марлиз, Кэлдор
Стивен У., Манроу Джон Э., Тэтлон Джон Х., Род-
ригес Майкл Дж., Фриц Джеймс Э., Хорнбек Виль-
ям Дж., Кейлиш Винсент Дж., Райч Зигфид Хайнз,
Шеперд Тимоти Э., Жангхайм Луис Н., (US)

(71)(73) АГУРОН ФАРМАСЕТИКАЛЗ, ИНК (US)

(56) SU 1676454 A3, 1991

SU 1287532 A, 1990

EP 0346647 A1, 1989

EP 0361341 A1, 1990

EP 0490667 A2, 1992

WO91/08221 A1, 1991

(54) СОЕДИНЕНИЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ИНГИБИРОВАНИЯ
ПРОТЕАЗЫ ВИЧ

(57) Ингибиторы протеазы ВИЧ, которые могут
быть получены с помощью химического синтеза,
ингибируют или блокируют биологическую актив-
ность протеазы ВИЧ, ограничивая репликацию
вируса. Данные соединения, наряду с фармацевти-
ческими составами, содержащими в качестве ак-
тивных ингредиентов указанные соединения в со-
четании с другими дополнительными антивиру-
сными агентами, пригодны для лечения пациентов
или носителей вируса иммунодефицита человека,
вызывающего СПИД.

Это изобретение касается нового ряда химических соединений, полезных как ингибиторы протеазы ВИЧ, и использования таких соединений в качестве антивирусных агентов.

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) - относительно недавно распознанная болезнь или состояние. СПИД вызывает как постепенное ослабление человеческой иммунной системы, так и прогрессивное ухудшение центральной и периферийной нервных систем. С момента первоначального распознавания в начале 1980-х годов СПИД быстро распространился и теперь достиг эпидемических размеров среди относительно ограниченной части населения. Интенсивное исследование привело к открытию агента, ответственного за это заболевание, - человеческого Т-лимфотропного ретровируса III (HTLV-III), теперь более часто упоминаемого как вирус иммунодефицита человека или ВИЧ.

ВИЧ - член класса вирусов, известных как ретровирусы. Ретровирусный геном составлен из РНК, которая преобразуется в ДНК обратной транскрипцией. Эта ретровирусная ДНК затем стабильно интегрируется в хромосому клетки хозяина и, используя репликативные процессы клеток хозяина, производит новые ретровирусные частицы и распространяет инфекцию к другим клеткам. ВИЧ, по-видимому, обладает специфической аффинностью к человеческим Т4-лимфоцитам, которые играют жизненно важную роль в иммунной системе человека. Инфекция ВИЧ этих белых кровяных клеток истощает их популяцию. В конечном счете иммунная система становится бездействующей и неэффективной в борьбе с различными сопутствующими заболеваниями, среди которых такие, как *pneumocystis carini* пневмония, саркома Капоши и рак лимфатической системы.

Хотя точный механизм формирования и работы вируса ВИЧ не установлен, идентификация вируса привела к некоторому прогрессу в управлении болезнью. Например, было обнаружено, что лекарственный препарат азидотимидина (АЗТ) эффективен для ингибирования обратной транскрипции ретровирусного генома вируса ВИЧ, что

ингибиторы протеазы ВИЧ могут действовать как анти-ВИЧ-агенты.

Протеаза ВИЧ является одним из транслируемых продуктов *pol* гена ВИЧ. Эта ретровирусная протеаза специфично расщепляет другие структурные полипептиды в отдельных сайтах, активируя эти вновь синтезированные структурные белки и ферменты и, таким образом, делая вирусной способным к репликации. Следовательно, ингибирование протеазы ВИЧ сильнодействующими соединениями может как предотвращать провирусную интеграцию в инфицированные Т-лимфоциты в ранней фазе жизненного цикла ВИЧ-1, так и ингибировать вирусный протеолитический процессинг в поздней его стадии. Дополнительными преимуществами ингибиторов протеазы могут быть большая доступность, большая продолжительность действия на вирус и меньшая токсичность по сравнению с доступными в настоящее время лекарственными препаратами, благодаря их специфичности к ретровирусной протеазе.

В соответствии с настоящим изобретением предлагается новый класс химических соединений, способных ингибировать и/или блокировать действие протеазы ВИЧ, помогающей пролиферации ВИЧ, фармацевтические составы, содержащие эти соединения, и использование этих соединений в качестве ингибиторов протеазы ВИЧ.

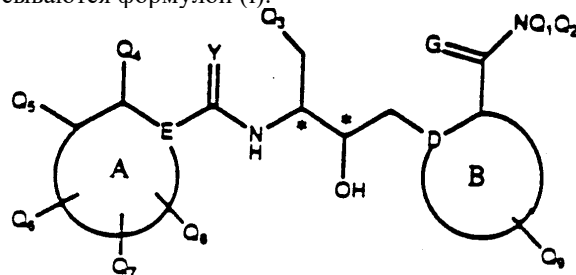
Настоящее изобретение касается соединений, описываемых приведенной ниже формулой (1), и их фармацевтически приемлемых солей, ингибирующих протеазу, кодируемую вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) типа 1 (ВИЧ-1) или типа 2 (ВИЧ-2). Эти соединения полезны при лечении инфекции, вызываемой ВИЧ, и синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). Соединения, их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические составы, предусмотренные изобретением, могут использоваться самостоятельно или в сочетании с другими антивирусными средствами, иммуномодуляторами, антибиотиками или вакцинами. Соединения по настоящему изобретению, могут также использоваться как пролекарства. обсуждаются методы лечения СПИД, методы лечения ВИЧ-

позволяет контролировать течение болезни, но не излечивать пациентов, страдающих СПИД. Поиск лекарственных средств, которые могут излечивать или по меньшей мере обеспечивать улучшенную меру контроля над смертоносным вирусом ВИЧ продолжается.

Ретровирусная репликация обычно подразумевает пост-трансляционный процесс полипротеинов. Этот процесс осуществляется закодированным в вирусе ферментом - протеазой ВИЧ. В результате процессинга образуются зрелые полипептиды, впоследствии помогающие формированию и функционированию инфекционного вируса. Подавление этого молекулярного процессинга ограничивает нормальное продуцирование ВИЧ. Следовательно,

инфекции и методы ингибирования протеазы ВИЧ.

Соединения по настоящему изобретению описываются формулой (1):



где:

Q₁ и Q₂ независимо выбраны из атома водорода и замещенных и незамещенных алкила и арила, и Q₁ и Q₂ могут образовывать кольцо с G;

Q₃ выбран из меркаптогруппы и замещенных и незамещенных алкоксила, арилоксила, тиоэфирной группы, аминогруппы, алкила, циклоалкила, насыщенного и частично насыщенного гетероцикла и арила;

Q₄-Q₈ независимо выбраны из атома водорода, гидроксильной группы, меркаптогруппы, нитрогруппы, атома галогена, группы -O-J, где J - замещенная или незамещенная отгидролизываемая (группа, замещенных и незамещенных алкоксила, арилоксила, тио-эфирной группы, сульфинильной группы, сульфонильной группы, аминогруппы, алкила, циклоалкила, насыщенного и частично насыщенного гетероцикла, арила и группы L₆C(O)L₄, где L₆ - одинарная связь -O или -N, а L₄ - предпочтительно алкил, гидроксильная группа, алкоксил или атом водорода, и кроме того, где любой из Q₄-Q₈ может быть членом спирокольца и любые два из Q₄-Q₈ могут вместе быть членами кольца;

Y и G независимо выбраны из атома кислорода, -NH, -N-алкила, атома серы, атома селена и двух водородных атомов;

D является атомом углерода или азота и где D соединен одинарной связью с каждым из смежных атомов кольца;

E является атомом углерода или азота;

Q₉ выбран из атома водорода, атома галогена, гидроксильной группы, меркаптогруппы и замещенных и незамещенных алкоксила, арилоксила, тиоэфирной группы, аминогруппы, алкила и арила, где Q₉ может образовывать часть кольца;

A - карбоцикл или гетероцикл, который может быть дополнительно замещен;

и B - карбоцикл или гетероцикл, который может быть дополнительно замещен;

7

или их фармацевтически приемлемая соль.

Изобретение особо касается предпочтительных соединений формулы (1), где:

по меньшей мере один из Q₁ и Q₂ является замещенным или незамещенным алкилом, а другой определен как указано выше;

Q₃ выбран из тиоэфирной группы и арила;

Q₄-Q₈ независимо выбраны из атома водорода, гидроксильной группы, атома галогена, группы -O-J, где J - замещенная или незамещенная отгидролизываемая группа, замещенных и незамещенных алкоксила, аминогруппы, алкила и группы L₆C(O)L₄, где L₆ - одинарная связь -O или -N, а L₄ - предпочтительно алкил, гидроксильная группа, алкоксил или атом водорода, и кроме того, где каждый или несколько из Q₄-Q₈ могут образовывать часть кольца;

Y и G каждый являются атомами кислорода;

D - атом азота и где D соединен одинарной связью с каждым из смежных атомов кольца;

E является атомом углерода или азота;

Q₉ - атом водорода;

A - карбоцикл или гетероцикл, являющийся ароматическим или частично насыщенным (5-7)-членным моноциклом, который может быть дополнительно замещен;

и B - гетероцикл, являющийся насыщенным или частично насыщенным (8-12)-членным полициклом, который может быть дополнительно замещен;

или их фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение в еще большей степени касается соединений формулы (1), где:

один из Q₁ и Q₂ является замещенным или незамещенным алкилом, предпочтительно т-бутилом, а другой - атомом водорода;

Q₃ выбран из тиарила и арила, предпочтительно тиафенила и фенила;

Q₄ - алкил, предпочтительно метил;

Q₅ - гидроксильная группа или -O-J, где J - отгидролизываемая группа, или замещенные либо незамещенные алкоксил или аминогруппа;

Q₆-Q₈ независимо выбраны из атома водорода, гидроксильной группы, атома галогена, -O-J, где J - замещенная или незамещенная отгидролизываемая группа, и замещенных и незамещенных алкоксила, аминогруппы, алкила и L₆C(O)L₄, где L₆ - одинарная связь -O или -N, а L₄ - предпочтительно алкил, гидроксильная группа, алкоксил или атом водорода, и кроме того, где каждый или несколько из Q₆-Q₈ могут образовывать часть кольца;

Y и G каждый являются атомами кислорода;

D - атом азота и где D соединен одинарной связью с каждым из смежных атомов кольца;

E - атом углерода;

Q₉ - атом водорода;

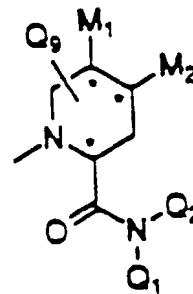
A - карбоцикл, который является ароматическим (5-6)-членным моноциклом, предпочтительно фенилом и может быть дополнительно замещен;

и B - гетероцикл, который является насыщен-

339

8

ным (6-14)-членным моноциклом или полициклом и может быть дополнительно замещен, предпочтительно формулы:



где M₁ и M₂ независимо выбраны из атома водорода, меркаптогруппы, гидроксильной группы и замещенных и незамещенных тиоэфирной группы, алкила, алкоксила, арилоксила, аминогруппы, пятичленных гетероцикла и карбоцикла, сульфинильной, сульфонильной групп и ацила, и где M₁ и M₂ могут образовывать кольцо, имеющее до 10 членов,

где предпочтительно M_1 и M_2 независимо содержат от нуля до восьми неводородных атомов;

или их фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительные соединения формулы (1) включают те, где: один из Q_1 и Q_2 - третичный алкил, предпочтительно *t*-бутил, а другой - атом водорода;

Q_3 - тиофенил, фенил, нафтил или тионафтил;

Q_4 - метил;

Q_5 - гидроксильная группа, аминогруппа или -O-J, где J - замещенная или незамещенная отгидролизываемая группа;

Q_6 - Q_8 независимо выбраны из атома водорода, гидроксильной группы, атома галогена, -O-J, где J - замещенная или незамещенная отгидролизываемая группа, и замещенных и незамещенных алкоксила, аминогруппы, алкила и $L_6C(0)L_4$, где L_6 - одинарная связь -O или -N, а L_4 - предпочтительно алкил, гидроксильная группа, алкоксил или атом водорода, и кроме того, где каждый или несколько из Q_6 - Q_8 могут образовывать часть кольца;

Y и G каждый являются атомами кислорода;

D - атом азота и где D соединен одинарной связью с каждым из смежных атомов кольца;

E - атом углерода;

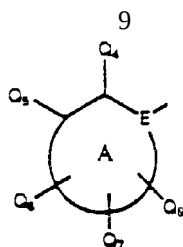
Q_9 - атом водорода;

A - фенил, который может быть дополнительно замещен;

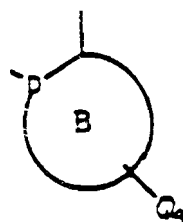
и B - гетероцикл, который является насыщенным (9-10)-членным двойным циклом, предпочтительно декагидроизохинолинилом или октагидро-тиено [3,2-с] пиридилином;

или их фармацевтически приемлемая соль.

Согласно некоторым воплощениям часть формулы (1):

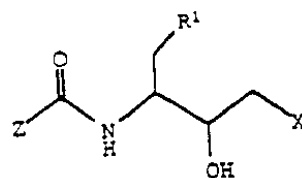


обозначается как Z или Z^1 и/или часть формулы (1):



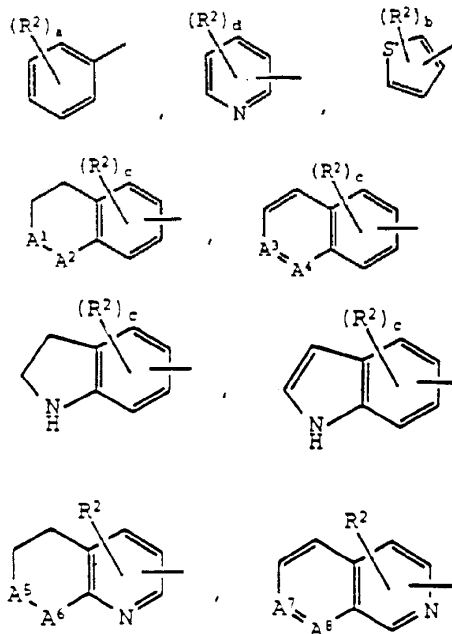
обозначается как X или X^1 .

Согласно введенным обозначениям соединения имеют формулу 1(A):



где:

Z - группа, имеющая структуру:



где:

a - 1, 2, 3, 4 или 5;

b - 1 или 2;

c - 1 или 2

d - 1, 2, 3 или 4;

каждый R^2 независимо является атомом водорода, гидроксильной группой, тиолом, гало-, амина-, C_1 - C_4 -алкиламино-, ди-(C_1 - C_4)алкиламино-, нитро-, карбоксигруппой, C_1 - C_6 алкилом, C_1 -

C_6 алкокси-, C_1 - C_6 алкилтиогруппой, гало(C_1 - C_6)алкилом, гидрокси(C_1 - C_4)алкилом, C_1 - C_6 алкилтио (C_1 - C_6)алкилом, C_1 - C_4 алкоксикарбонил, карбамоилом, N-(C_1 - C_4)алкилкарбамоилом, C_1 - C_4 алкилсульфонилом, N,N-ди(C_1 - C_4)алкилкарбамоилом или C_1 - C_4 алкилсульфониламиногруппой;

A^1 и A^2 - независимо - CH_2 - или -N(R^8)-;

A^3 и A^4 - независимо -CH- или -N-; A^5 и A^6 - независимо - CH_2 - или -N(R^9)-;

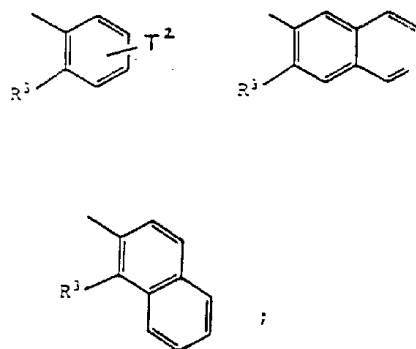
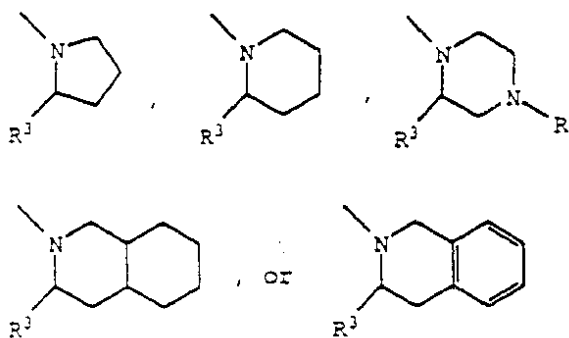
A^7 и A^8 - независимо -CH- или -N-;

R^8 - атом водорода или C_1 - C_4 алкил;

R^9 - атом водорода или C_1 - C_4 алкил;

R^1 - арил или -S-арил;

X - группа, имеющая структуру:



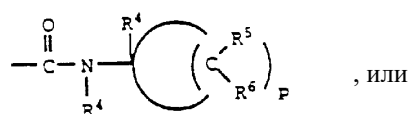
где:

R - атом водорода, C₁-C₄алкил или -CH₂-пиридил;

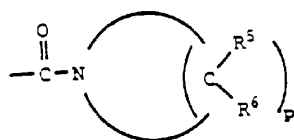
R³ - группа, имеющая структуру:

1) -C(=O)-NR⁴R⁴,

2)



3)



p - 4 или 5;

R⁴ в каждом случае - независимо атом водорода, C₁-C₆алкил или гидрокси (C₁-C₄)алкил; и

R⁵ и R⁶ независимо выбраны из атома водорода, гидроксильной группы, C₁-C₆алкила, C₁-C₄алкоксигруппы или гидрокси (C₁-C₄)алкила;

с условиями, что:

(1) один из A¹ и A² должен быть -N(R⁸)-;

(2) A¹ и A² не могут оба быть -N(R⁸)-;

(3) A³ и A⁴ не могут оба быть -N-;

(4) один из A⁵ и A⁶ должен быть -N(R⁹)-;

(5) A⁵ и A⁶ не могут оба быть -N(R⁹)-;

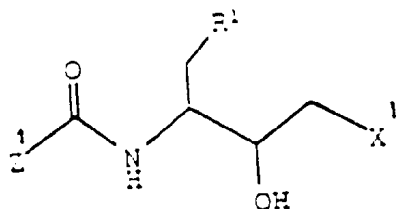
(6) A⁷ и A⁸ не могут оба быть -N-;

или их фармацевтически приемлемая соль.

11

339

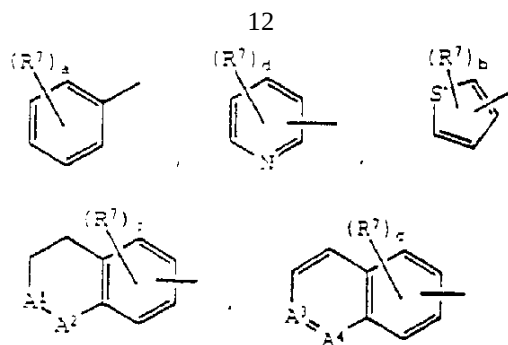
Также, в соответствии с некоторыми воплощениями, соединения имеют формулу 1(Б):

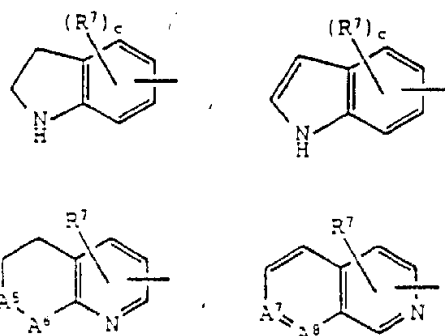


где:

R¹ - арил или -S-арил;

X¹ - группа, имеющая формулу:





где:

a - 1, 2, 3, 4 или 5;

b - 1 или 2;

c - 1 или 2;

d - 1, 2, 3 или 4;

каждый R^7 независимо является атомом водорода, гидроксильной группой, тиолом, гало-, амина-, C_1 - C_4 алкиламином-, ди- (C_1-C_4) алкиламином-, нитро-, карбоксигруппой, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси-, C_1 - C_4 алкилтиогруппой, гало- (C_1-C_4) алкилом, гидроксид- (C_1-C_4) алкилом, C_1 - C_6 алкилтио- (C_1-C_4) алкилом, C_1 - C_4 алкоксикарбонил-, карбамоил-, N- (C_1-C_4) алкилкарбамоил-, C_1 - C_4 алкилсульфонил-, N,N-ди- (C_1-C_4) алкилкарбамоил или C_1 - C_4 алкилсульфониламиногруппой;

A^1 и A^2 - независимо $-CH_2-$ или $-N(R^8)-$;

A^3 и A^4 - независимо $-CH-$ или $-N-$;

A^5 и A^6 - независимо $-CH_2-$ или $-N(R^9)-$;

A^7 и A^8 - независимо $-CH-$ или $-N-$;

R^8 - атом водорода или C_1 - C_4 алкил;

R^9 - атом водорода или C_1 - C_4 алкил;

T^2 - атом водорода или C_1 - C_4 алкил;

с условиями, что:

(1) один из A^1 и A^2 должен быть $-N(R^8)-$;

(2) A^1 и A^2 не могут оба быть $-N(R^8)-$;

(3) A^3 и A^4 не могут оба быть $-N-$;

(4) один из A^5 и A^6 должен быть $-N(R^9)-$;

(5) A^7 и A^8 не могут оба быть $-N(R^9)-$;

(6) A^7 и A^8 не могут оба быть $-N-$;

или их фармацевтически приемлемая соль.

Предпочтительными разновидностями формулы (1) являются: [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2' S*, 3' S*)]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил -4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид, и его фармацевтически приемлемые соли, особенно соль метансульфоновой кислоты, и его пролекарственные аналоги, в которых 3"-гидроксильная группа преобразована в -O-J, как определено выше, особенно гидрохлорид однозамещенного фосфата; и

13

[6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил -4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] октагидротиено [3, 2 -c] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамид и его фармацевтически приемлемые соли, особенно соль метансульфоновой кислоты, и его пролекарственные аналоги, в которых 3"-гидроксильная группа преобразована в -O-J, как определено выше.

339

Настоящее изобретение кроме того охватывает прописи фармацевтических препаратов, включающих эффективное количество соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем типа разбавителя или эксипиента.

Настоящее изобретение далее охватывает способ лечения СПИД, включающий введение носителя вируса или пациенту, такому как примат, эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение кроме того охватывает способ ингибирования репликации ВИЧ, включающий введение в ВИЧ-инфицированную клетку, в клетку, восприимчивую к ВИЧ-инфекции, или носителю вируса или пациенту, такому как примат, эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение охватывает новые соединения, подпадающие под формулу (1), описанную выше, которые являются полезными для лечения ВИЧ-инфекции и/или СПИД.

Соединения формулы (1) могут представлять собой пролекарства. Например соединения, в которых по меньшей мере один из Q_4 - Q_8 является -O-J, как определено выше, можно использовать в качестве пролекарств с такими улучшенными фармацевтическими свойствами, как например фармакокинетические свойства, а именно, улучшенной биодоступностью или растворимостью. Приготовление пролекарств может осуществляться в результате взаимодействия соединения формулы (1), в котором по меньшей мере один из Q_4 - Q_8 является -O-H, с например, активированной аминоацильной, фосфорильной или гемисукцинильной производной.

Все значения температур, заявленные здесь, даны в градусах Цельсия ($^{\circ}C$). Все единицы измерения, используемые здесь, даются в единицах веса, кроме жидкостей, которые измеряются в единицах объема.

Используемый здесь термин "алкил" относится к группам с линейной или разветвленной цепью, предпочтительно содержащей от одного до восьми, более предпочтительно - от одного до шести и наиболее предпочтительно - от одного до четырех атомов углерода. Термин " C_1 - C_6 алкил" обозначает линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от одного до шести углеродных атомов. Типичные C_1 - C_6 алкильные группы включают метил, этил, н-пропил, изопропил, бутил, изобутил, в-бутил, т-бутил, пентил, нео-пентил, гексил,

14

изогексил и т.п. Термин " C_1 - C_4 алкил" подпадает под термин " C_1 - C_6 алкил".

Термин "циклоалкил" обозначает насыщенное или частично насыщенное моно- или поликарбодическое кольцо, предпочтительно содержащее 5-14 атомов углерода. Типичные циклоалкилы включают моноциклические кольца, состоящие из 3-7, предпочтительно 3-6, атомов углерода, как

например циклопропил, цикло-бутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п. Типичным циклоалкилом является C_5 - C_7 циклоалкил, имеющий структуру насыщенного углеводородного кольца, содержащего от пяти до семи атомов углерода.

Термин “алкоксил” обозначает -O-алкил. Примером алкоксила является C_1 - C_6 алкоксил, который представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от одного до шести углеродных атомов, соединенных с атомом кислорода. Типичные C_1 - C_6 алкоксильные группы включают метоксил, этоксил, пропоксил, изопропоксил, бутоксил, в-бутоксил, т-бутоксил, пентоксил, гексоксил и т.п. C_1 - C_4 алкоксил подпадает под определение C_1 - C_6 алкоксила.

Используемый здесь термин “арил” относится к карбоциклическому или гетероциклическому ароматическому (5-14)-членному моноциклическому или полициклическому кольцу. Типичные арилы 1 включают фенил, нафтил, антрил, фенантрил, тиснил, пирролил, имидазолил, пиразолил, фурил, изотиазолил, фуразанил, изоксазолил, тиазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, бензо[b]тиенил, нафто [2,3-b] тиантренил, изобензофуранил, хроменил, ксантенил, феноксантил, индолизинил, изоиндолил, индолил, индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хинолинил, бензотиазолил, бензимидазолил, тетрагидрохинолинил, циннолинил, птеридинил, карбазолил, бета-карболинил, фенантридинил, акридинил, перимидинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил и феноксазинил.

Термин “арилоксил” обозначает -O-арил.

Термин “отгидролизываемая группа” обозначает группу, которая будучи присоединенной к атому кислорода образует эфир, способный гидролизываться *in vivo* с образованием гидроксильной группы. Типичные отгидролизываемые группы, которые могут быть замещены, включают ацильные, сульфонатные и фосфатные группы. Например, такие отгидролизываемые группы включают блокированные или свободные аминокислотный, хемисулцинатный и никотинатный остатки.

Термин “атом галогена” обозначает атомы хлора, фтора, брома или йода. Термин “гало” обозначает хлор-, фтор-, бром- или йод-.

Термин “карбоцикл” относится к ароматическому или насыщенному либо частично насыщенному (5-14)-членному моноциклическому или полициклическому кольцу, например (5-7) -членному моноциклическому или (7-10)-членному бициклическому кольцу, в которых все атомы кольца являются атомами углерода.

Термин “гетероцикл” относится к ароматическому или насыщенному либо частично насыщенному (5-14)-членному моноциклическому или полициклическому кольцу, например (5-7) -членному моноциклическому или (7-10)-членному бициклическому кольцу, содержащему от одного до трех гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы, в котором каждый из гетероатомов

азота и серы может быть окислен, а любой гетероатом азота может быть в виде катиона. Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к любому подходящему гетероатому или атому углерода. Примерами таких гетероциклов являются декагидроизохинолинил, октагидротиено [3,2-с] пиридинил, пиперидинил, пиперазинил, азепинил, пирролил, пирролидинил, пиразолил, пиразолидинил, имидазолил, изобензофуранил, фуразанил, имидазолинил, имидазолидинил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолил, тиантренил, триазинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, индолил, хинолинил, хрокенил, ксантенил, изохинолинил, бензимидазолил, тиадизолил, бензоинранил, бензотиазолил, бензоазолил, фурил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиенил, бензо[b]тиенил, нафто [2,3-b] тиенил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, оксадизолил, триазолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, феноксатиенил, индолизинил, изоиндолил, индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хинолинил, тетрагидрохинолинил, циннолинил, птеридинил, карбазолил, бета-карболинил, фенантридинил, акридинил, перимидинил, фенантролинил, феназинил, изотиазолил, фенотиазинил и феноксазинил.

Термин “тиоэфир” включает 5-арил, например фенилтио- и нафтилтиогруппу; S-гетероцикл, при этом гетероцикл насыщен или частично насыщен; S-(C_5 - C_7)-циклоалкил и S-алкил, например C_1 - C_6 алкилтиогруппу. В тиоэфире -арил, -гетероцикл, -циклоалкил и -алкил могут быть замещены. Примером тиоэфира является “ C_1 - C_6 алкилтио”, который представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от одного до шести атомов углерода, присоединенных к атому серы. Типичные C_1 - C_6 алкилтиогруппы включают метилтио-, этилтио-, пропилтио-, изопропилтио-, бутилтио-, в-бутилтио-, т-бутилтио-, пентилтио-, гексилтиогруппы и т.п.

Термин “меркапто” обозначает -SH.

Термин “амино” обозначает -NL₁L₂, где L₁ и L₂ предпочтительно независимо выбраны из атома кислорода, карбоцикла, гетероцикла, алкила, сульфонила и атома водорода; или NC(O)L₃, где L₃ - предпочтительно алкил, алкоксил, атом водорода или -NL₁L₂. Арильные, алкильные и алкоксигруппы могут быть замещены, примером аминогрупп является C_1 - C_4 алкиламиногруппа, которая представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от одного до четырех атомов углерода, присоединенных к аминогруппе. Типичные C_1 - C_4 алкиламиногруппы включают метиламино-, этиламино-, пропиламино-, изопропиламино-, бутиламино-, в-бутиламиногруппы и т.п. Другим примером аминогруппы является ди(C_1 - C_4)алкиламиногруппа, представляющая собой две линейные или разветвленные алкильные цепи, каждая из которых содержит от одного до четырех

атомов углерода, соединенных с общей аминогруппой. Типичные ди(C₁-C₄)алкиламиногруппы включают диметиламино-, этилметиламино-, метилпропиламино-, этилизопропиламино-, бутилметиламино-, в-бутилметиламиногруппы и т.п. Примером аминогруппы является C₁-C₄алкилсульфониламиногруппа, имеющая линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от одного до четырех атомов углерода, соединенных с сульфониламинной частью. Типичные C₁-C₄алкилсульфониламиногруппы включают метилсульфониламино-, этилсульфониламино-, пропиламинсульфониламино-, изопропиламинсульфониламино-, бутилсульфониламино-, в-бутилсульфониламино-, т-бутилсульфониламиногруппы и т.п.

Термин “ацил” обозначает L₆C(O)L₄, где L₆ - одинарная связь -O или -N и кроме того где L₄ - предпочтительно алкил, аминогруппа, гидроксильная группа, алкоксильная группа или атом водорода. Алкильные и алкоксильные группы могут быть замещены. Типичным ацилом является C₁-C₄алкоксикарбонил, представляющий собой линейную или разветвленную алкоксильную цепь, содержащую от одного до четырех углеродных атомов, соединенных с карбонильной частью. Типичные C₁-C₄алкоксикарбонильные группы включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил и т.п. Другим типичным ацилом является карбоксигруппа, отличающаяся тем, что L₆ представляет собой одинарную связь, а L₄ - алкоксил, атом водорода или гидроксильную группу. Следующим типичным ацилом является N-(C₁-C₄)алкилкарбамоил (L₆ - одинарная связь, а L₄ - аминогруппа), представляющий собой линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от одного до четырех атомов углерода, соединенных с атомом азота карбамоильной части. Типичные N-(C₁-C₄)алкилкарбамоильные группы включают N-метилкарбамоил, N-этилкарбамоил, N-пропилкарбамоил, N-изопропилкарбамоил, N-бутилкарбамоил, N-т-бутилкарбамоил и т.п. Еще одним типичным ацилом является N,N-ди(C₁-C₄)алкилкарбамоил, который имеет две линейные или разветвленные алкильные цепи, каждая из которых содержит от одного до четырех атомов углерода, соединенных с атомом азота карбамоильной части. Типичные N,N-ди(C₁-C₄)алкилкарбамоильные группы включают N,N-диметилкарбамоил, N,N-этилметилкарбамоил, N,N-метилпропилкарбамоил, N,N-этилизопропилкарбамоил, N,N-бутилметилкарбамоил, N,N-втор-бутилэтилкарбамоил и т.п.

Термин “сульфинил” обозначает -SO-L₅, где L₅ - предпочтительно алкил, аминогруппа, арил, циклоалкил или гетероцикл. Алкил, арил, циклоалкил и гетероцикл могут все быть замещены.

Термин “сульфонил” обозначает -SO₂-L₅, где L₅ - предпочтительно алкил, арил, циклоалкил, гетероцикл или аминогруппа. Алкил, арил, циклоалкил и гетероцикл могут все быть замещены.

Примером сульфонил является C₁-C₄алкилсульфонил, представляющий собой линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от одного до четырех атомов углерода, соединенных сульфонильной частью. Типичные C₁-C₄алкилсульфонильные группы включают метилсульфонил, этилсульфонил, пропиламинсульфонил, изопропиламинсульфонил, бутилсульфонил, в-бутилсульфонил, т-бутилсульфонил и т.п.

Как отмечено выше, многие из групп могут быть замещены. Для всех представленных здесь формул все химические группы могут быть замещены или незамещены, в зависимости от того, позволяют ли валентности этих групп такие замещения, даже если определения химических групп явно не устанавливают замещенность или незамещенность групп. Например, если группа просто определена как алкил, это может быть замещенный или незамещенный алкил. Примеры заместителей для алкила и арила включают меркапто-, тиоэфирную, нитро- (NO₂), аминогруппу, арилоксил, атом галогена, гидроксильную группу, алкоксил и ацил, равно как арил, циклоалкил и насыщенные и частично насыщенные гетероциклы. Примеры заместителей для гетероцикла и циклоалкила включают тот же список вышеупомянутых заместителей для алкила и арила, равно как сами арил и алкил.

Типичные замещенные арилы включают фенильное или нафтильное кольцо, замещенное одним или большим числом заместителей, предпочтительно от одного до трех, независимо выбранных из гало-, гидроксильной группы, морфолино(C₁-C₄)алкоксикарбонила, пиридил(C₁-C₄)алкоксикарбонила, гало(C₁-C₄)алкила, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкоксигруппы, карбоксигруппы, (C₁-C₄)алкоксикарбонила, карбамоила, N-(C₁-C₄)алкилкарбамоила, амино-, (C₁-C₄)алкиламино-, ди(C₁-C₄)алкиламиногруппы или группы формулы -(CH₂)_a-R⁷, где a равняется 1, 2, 3 или 4; а R⁷ является гидроксильной группой, C₁-C₄алкокси-, карбоксигруппой, C₁-C₄алкоксикарбонилем, аминогруппой, карбамоилом, C₁-C₄ алкиламино- или ди-(C₁-C₄)алкиламиногруппой.

Другим замещенным алкилом является гало(C₁-C₄)алкил, который представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от одного до четырех атомов углерода с 1-3 атомами галогена, присоединенными к ней. Типичные гало(C₁-C₄) алкильные группы включают хлорметил, 2-бромэтил, 1-хлоризопропил, 3-фторпропил, 2,3-дибромбутил, 3-хлоризобутил, иод-т-бутил, трифторметил и т.п. Другим замещенным алкилом является гидрокси(C₁-C₄)алкил, представляющий собой линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от одного до четырех атомов углерода с присоединенными к ним гидроксильными группами. Типичные гидроксиды (C₁-C₄)алкильные группы включают гидроксиметил, 2-гидрокси-этил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксиизопропил, 4-гидроксибутил и т.п.

Еще одним замещенным алкилом является C₁-C₄алкилтио (C₁-C₄)алкил, представляющий собой

линейную или разветвленную C_1 - C_4 алкильную группу с присоединенной к ней C_1 - C_4 алкилтиогруппой. Типичные C_1 - C_4 алкилтио(C_1 - C_4)алкильные группы включают метилтиометил, этилтиометил, пропилтиопропил, в-бутилтиометил и т.п.

Еще одним типичным замещенным алкилом является гетероцикл(C_1 - C_4)алкил, представляющий собой линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от одного до четырех атомов углерода с присоединенным к ним гетероциклом. Типичные гетероцикл(C_1 - C_4)алкилы включают пирролилметил, хинолинилметил, 1-индолилэтил, 2-фурилэтил, 3-тиен-2-илпропил, 1-имидазолилпропил, 4-тиазолилбутил и т.п.

Еще одним замещенным алкилом является арил(C_1 - C_4)алкил, представляющий собой линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от одного до четырех атомов углерода с присоединенной к ним арильной группой. Типичные

ксантенила, и полностью или частично насыщенные их аналоги.

Циклоалкил может быть дополнительно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогруппы, гало(C_1 - C_4)алкила, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси-, карбоксигруппы, C_1 - C_4 алкоксикарбонила, карбамоила, N-(C_1 - C_4)алкилкарбамоила, amino-, C_1 - C_4 алкиламино-, ди(C_1 - C_4)алкиламиногруппы или группы, имеющая структуру $-(CH_2)_a-R^7$, где a равняется 1, 2, 3 или 4 и R^7 является гидроксильной группой, C_1 - C_4 алкокси-, карбоксигруппой, C_1 - C_4 алкоксикарбонилем, аминогруппой, карбамоилом, C_1 - C_4 алкиламино- или ди(C_1 - C_4)алкиламиногруппой. Типичные замещенные циклоалкильные группы включают 3-метилциклопентил, 4-этоксиклогексил, 5-карбоксиклогептил, 6-хлорцилогексил и т.п.

Типичные замещенные отгидролизываемые группы включают N-бензилглицил, N-Cbz-L-валил и N-метилникотинат.

19

арил(C_1 - C_4)алкильные группы включают фенилметил, 2-фенилатил, 3-нафтилпропил, 1-нафтилизопропил, 4-фенилбутил и т.п.

Гетероцикл может, например, быть замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогруппы, гало(C_1 - C_4) алкила, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкоксигруппы, карбоксигруппы, C_1 - C_4 алкоксикарбонила, карбамоила, N-(C_1 - C_4)алкилкарбамоила, amino-, C_1 - C_4 алкиламино-, ди(C_1 - C_4)алкиламиногруппы или группы, имеющей структуру $-(CH_2)_a-R^7$, где a равняется 1, 2, 3 или 4 и R^7 является гидроксильной, C_1 - C_4 алкоксильной, карбоксигруппой, C_1 - C_4 алкоксикарбонилем, аминогруппой, карбамоилом, C_1 - C_4 алкиламино- или ди(C_1 - C_4) алкиламиногруппой.

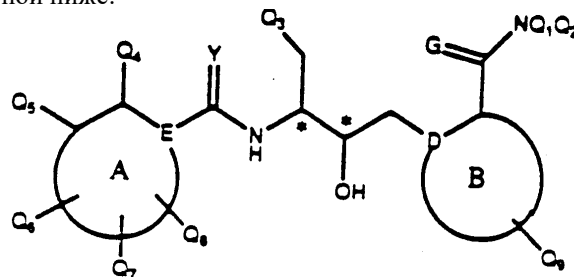
Примеры замещенных гетероциклов включают 3-N-т-бутилкарбоксамиддекагидроизохинолинил, 6-N-т-бутилкарбоксамидоктагидро-тиено [3,2-с] - пиридинил, 3-метилимидазолил, 3-метоксипиридил, 4-хлорхинолинил, 4-аминотиазолил, 8-метилхинолинил, 6-хлорхиноксалинил, 3-этилпиридил, 6-метоксибензимидазолил, 4-гидроксифурил, 4-метилизохинолинил, 6,8 - дибромхинолинил, 4,8-диметилнафтил, 2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, N-метилхинолин-2-ил, 2-т-бутоксикарбонил-1, 2, 3, 4-изохинолин-7-ил и т.п.

Типичные гетероциклические кольцевые системы, изображенные в виде А или Б, включают (1) 5-членные моноциклические кольцевые группы типа тиснила, пирролила, имидазолила, пиразолила, фурила, изотиазолила, фуразанила, изоксазолила, тиазолила и т.п.; (2) 6-членные моноциклические группы типа пиридила, пиразинила, пиримидинила, пиридазинила, триазинила и т.п.; и (3) полициклические гетероциклические кольцевые группы типа декагидроизохинолинила, октагидро-тиено [3,2-с] пиридинила, бензо[б]тиенила, нафто [2,3-б] тиантренила, изобензофуранила, хроменила,

339

20

Соединения по настоящему изобретению имеют по крайней мере два асимметричных центра, обозначенные звездочкой в формуле (1), приведенной ниже:



(1)

Вследствие этого соединения по настоящему изобретению могут существовать в любой из возможных стереоизомерных форм и могут быть использованы в виде смесей стереоизомеров, оптически активных или рацемических, или могут использоваться в виде существенно чистых стереоизомеров, то есть, стереоизомеров по меньшей мере 95%-ой чистоты. Все асимметричные формы, индивидуальные стереоизомеры и их комбинации являются предметом настоящего изобретения.

Индивидуальные стереоизомеры могут быть получены из их соответствующих предшественников методами, описанными выше, путем разделения рацемических смесей или выделения диастереомеров. Разделение может быть осуществлено в присутствии разделяющего агента, с помощью хроматографии, посредством перекристаллизации или некоторой комбинацией этих известных специалистов методов. Дальнейшие детали относительно методов разделения можно найти в [1].

Предпочтительная чистота соединений по настоящему изобретению превышает 50%. Более предпочтительной является по меньшей мере 75%-ая чистота. Еще более предпочтительны соединения с чистотой более 90%. Еще более предпочти-

тельна по меньшей мере - 95%-ая чистота, более предпочтительна - по меньшей мере 97%-ая чистота и наиболее предпочтительна - по меньшей мере 99 % чистота.

Как упомянуто выше, изобретение включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описываемых формулой (1). Соединение по настоящему изобретению может содержать существенно кислотные, существенно основные или оба этих вида функциональных групп и соответственно реагировать с любыми неорганическими или органическими основаниями и неорганическими и органическими кислотами, образуя фармацевтически приемлемую соль.

Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемая соль", относится к солям соединений вышеупомянутой формулы, которые являются существенно нетоксичными для живых организмов.

21

Типичные фармацевтически приемлемые соли включают соли, получаемые в реакции соединений по настоящему изобретению с минеральной или органической кислотой или неорганическим основанием. Реактанты в общем случае объединяются во взаимном растворителе типа диэтилового эфира или бензола для солей кислот либо воды или спиртов для солей оснований. Соли обычно выпадают в осадок из раствора в течение периода времени продолжительностью от приблизительно одного часа до десяти дней и могут быть выделены фильтрованием или другими обычными методами. Такие соли известны как соли кислот и оснований.

Кислоты, которые можно использовать для образования соответствующих солей - это неорганические кислоты типа соляной, бромистоводородной, нодистоводородной, серной, фосфорной кислоты и т.п., и органические кислоты типа п-толуолсульфоновой, метансульфоновой, щавелевой, п-бромфенилсульфоновой, угольной, янтарной, лимонной, бензойной, уксусной кислоты и т.п.

Примеры фармацевтически приемлемых солей: сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, однозамещенный фосфат, двухзамещенный фосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, иодид, ацетат, пропионат, деканат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капроат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, цебакат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксibenзоат, фталат, сульфонат, ксилолсульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, g-гидроксibenутират, гликолат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-3-сульфонат, манделат и т.п.

Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями кислот являются соли, образованные такими минеральными кислотами, как соляная и бромистоводородная кислоты и соли, образован-

ные такими органическими кислотами, как малеиновая и метансульфоновая кислоты.

Соли оснований включают таковые, образованные неорганическими и органическими основаниями, такими как аммоний или гидроксиды, карбонаты, бикарбонаты и т.п. щелочных или щелочно-земельных металлов. Подобные основания, полезные в получении солей соединений по настоящему изобретению, таким образом включают гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид аммония, карбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, гидроксид кальция, карбонат кальция и т.п. Особо предпочтительными являются формы солей, содержащих калий и натрий.

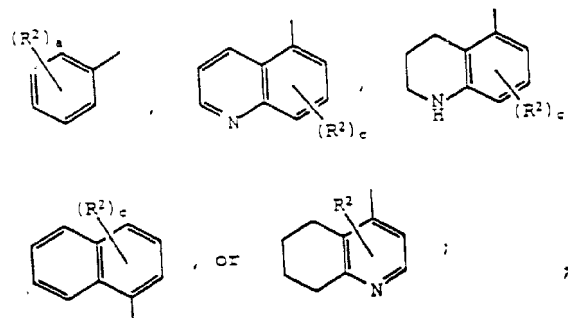
Следует признать, что индивидуальный противоион, образующий часть любой соли по настоящему изобретению, не является критичным, пока

339

соль в целом фармакологически приемлема и пока противоион не вносит нежелательных свойств в соль в целом.

Часть соединений изобретения представляют собой соединения вышеуказанной формулы 1 (A), в которых:

Z - группа, имеющая структуру:



R² - атом водорода, гидроксильная группа, C₁-C₄алкил, гало-, amino-, нитрогруппа или трифторметил;

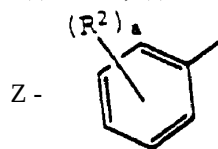
a - 1, 2, или 3;

c - 1; и

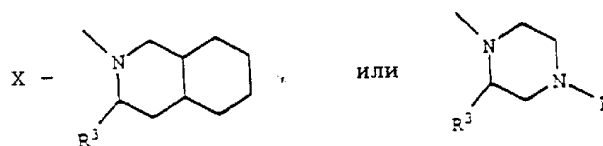
R³ представляет собой -C(0)NR⁴R⁴;

или их фармацевтически приемлемую соль.

Из этих соединений более предпочтительными являются те соединения, где:

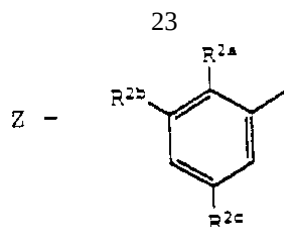


R² - атом водорода, метил, этил, пропил, атом хлора, атом фтора, гидроксильная или аминогруппа;

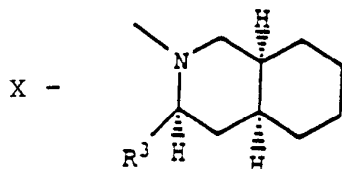


R представляет собой -CH₂-пиридил;

R^1 - фенил или -S-фенил; и
 R^3 представляет собой -C(0)NH(R^4);
или их фармацевтически приемлемая соль.
Из этих соединений особо предпочтительными являются те соединения, где:

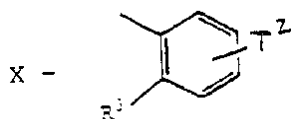


R^{2a} - метил, этил или пропил;
 R^{2b} - атом водорода, гидроксильная или аминогруппа;
 R^{2c} - атом водорода, гидроксильная или аминогруппа;

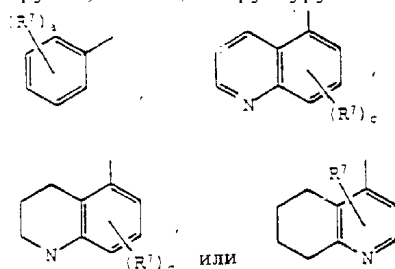


R^3 представляет собой -C(0)NH(т-бутил);
или их фармацевтически приемлемая соль.

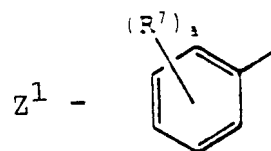
Некоторые другие соединения представляют собой соединения вышеуказанной формулы 1(Б), в которых:



T^2 - атом водорода или метил;
 Z^1 - группа, имеющая структуру:



R^7 - атом водорода, C_1 - C_4 алкил, гало-, нитро-, амино-, гидроксильная группа;
а - 1, 2 или 3; и
с - 1;
или их фармацевтически приемлемую соль.
Из этих соединений более предпочтительными являются те соединения, где:



R^7 - атом водорода, метил, этил, гидроксильная группа, аминогруппа, атом хлора;

R^1 представляет собой -S-фенил или -S-нафт-2-ил; и

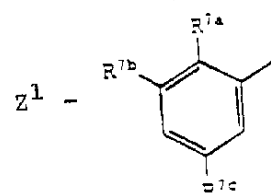
R^3 представляет собой -C(0)NR 4 R 4 ;

339

24

или их фармацевтически приемлемая соль.

Особо предпочтительными на этих соединений являются те соединения, где:



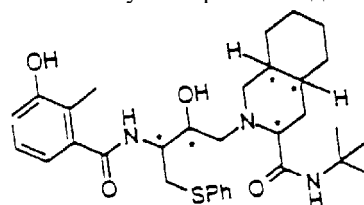
R^{7a} - атом водорода, метил, этил, атомы хлора, брома или фтора;

R^{7b} - атом водорода, гидроксильная группа, атом хлора или аминогруппа;

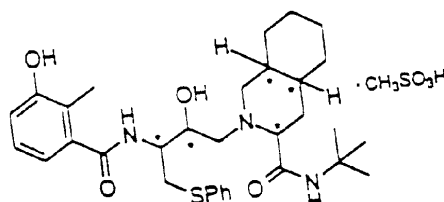
R^{7c} - атом водорода, гидроксильная группа или аминогруппа;

R^3 представляет собой -C(0)NH(т-бутил);
или их фармацевтически приемлемая соль.

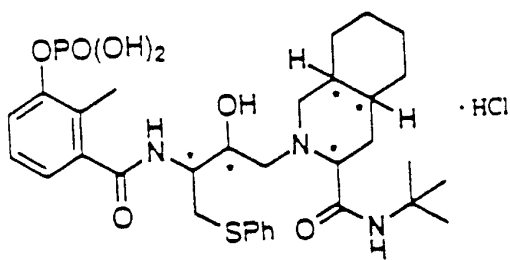
Предпочтительными соединениями являются:
2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил)пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид:



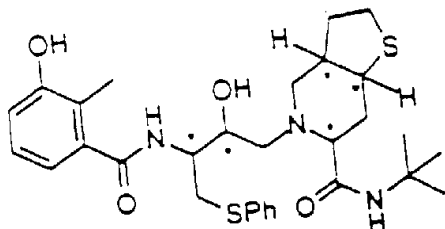
2-[2'-гидрокси-3' -фенилтиометил-4' -аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил)пентил]декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид метансульфоновой кислоты соль:



3"-однозамещенный фосфат 2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид гидрохлорида:

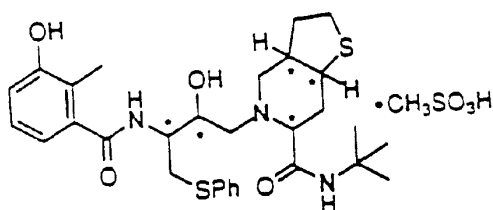


2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2''-метил-3''-гидроксифенил) пентил]-октагидро-тиено[3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксаид:



и
2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2''-метил-3''-гидроксифенил) пентил] -октагидро-тиено [3,2-с] пиридин-6-N-т- бутилкарбоксаида метансульфоновой кислоты соль:

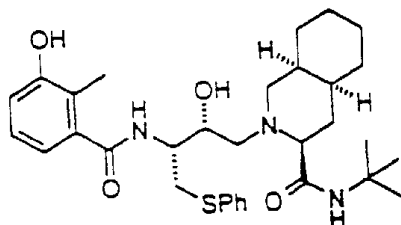
25



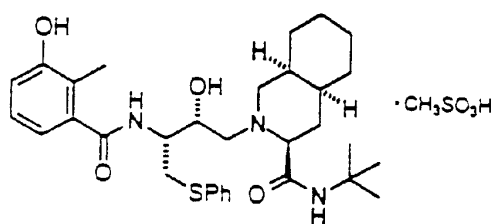
339

Каждая из вышеупомянутых пяти формул имеет пять асимметричных центров и таким образом определяет соединение, выбранное из 32 индивидуальных стереоизомеров и любой смеси из двух или более стереоизомеров.

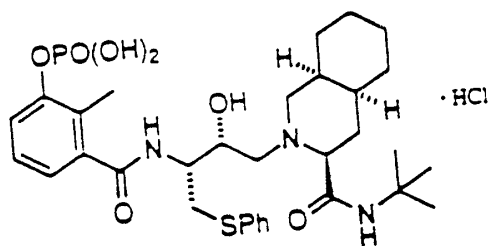
Предпочтительные стереоизомеры этих соединений: [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2''-метил-3''-гидроксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксаид:



[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил -4'-аза-5' -оксо-5'-(2''-метил-3''-гидроксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксаида метансульфоновой кислоты соль:



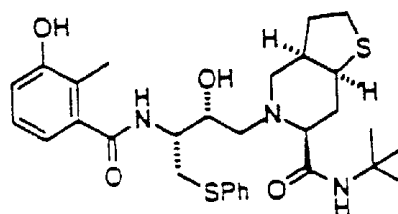
3''-однозамещенный фосфат [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)] -2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо- 5'-(2''-метил-3''-гидроксифенил) пентил]декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксаида гидрохлорида:



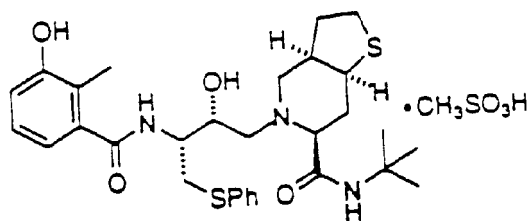
[6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)] -2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил -4'-аза-5'-оксо-5'-(2''-метил-3''-гидроксифенил)пентил]октагидро-тиено [3,2-с] пи-

26

ридин-6-N-т-бутилкарбоксаид:

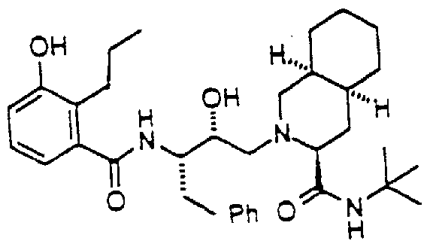


и
[6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)] -2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2''-метил-3''-гидроксифенил)пентил] октагидро-тиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксаида метансульфоновой кислоты соль:



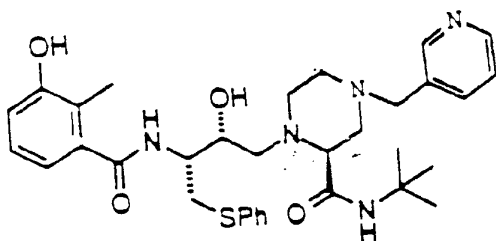
Другие соединения настоящего изобретения включают:

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)] -2-[2'-гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2''-пропил-3''-гидроксифенил)пентил]декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксаид;

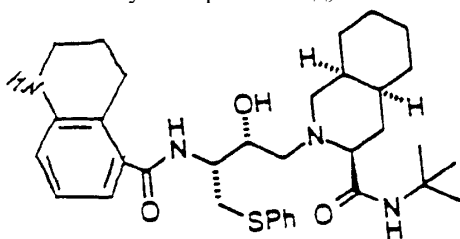


[2S-(2R*, 2'S*, 3'S*)] -1-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(3"-гидрокси-2"-метилфенил)пентил] -4-пирид-3"-ил-метилпиперазин-2-N-т-бутилкарбоксамид;

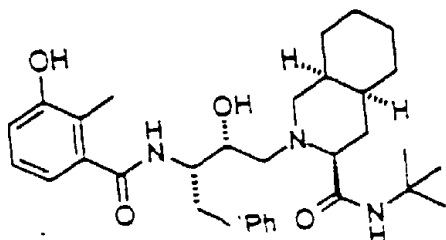
27



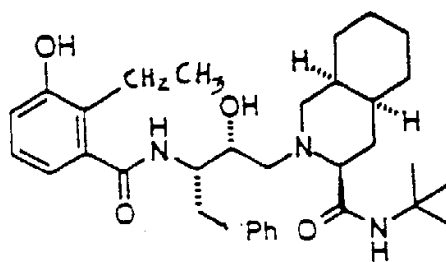
[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)] -2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(1"-2"-3"-4"-тетрагидрохиолин-5"-ил) пентил] декагидроизохиолин-3-N-т-бутилкарбоксамид;



[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)] -2-[2'-гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] декагидроизохиолин-3-N-т-бутилкарбоксамид;



[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2S*, 3'R*)]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-этил-3"-гидроксифенил)пентил] декагидроизохиолин-3-N-т-бутилкарбоксамид;



[2'R-(2'R*, 3'S*)]-N-т-бутил-2-[2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(1"-2"-3"-4"-тетрагидрохиолин-5"-ил) пентил] бензамид;

[2'R-(2'R*, 3'S*)]-N-т-бутил-2-[2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил)пентил]бензамид;

[2'R-(2'R*, 3'S*)]-N-т-бутил-2-[2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3", 5"-диаминофенил) пентил]бензамид;

[2'R-(2'R*, 3'S*)] -N-т-бутил-2-[2'-гидрокси-3'-

339

28

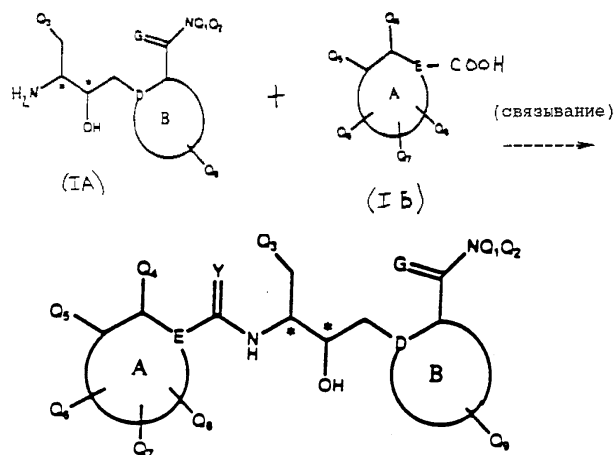
нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил]-1-нафтиламид; и

[2'R-(2'R*, 3'S*)] -N-т-бутил-2-[2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-хлор-3'-аминофенил)пентил]-1-нафтиламид;

или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеупомянутых наиболее предпочтительных соединений.

Соединения формулы 1 могут быть получены согласно следующей реакции 1,

Реакция I



формула (1),

где обозначения для формулы 1 определены выше.

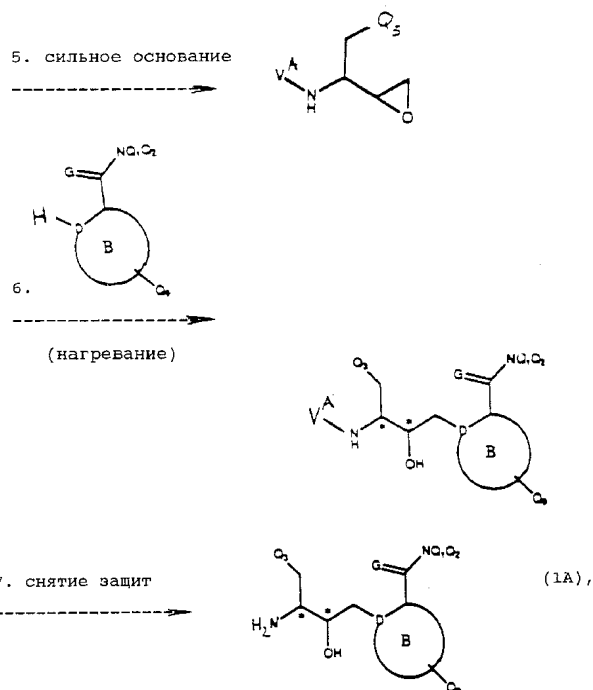
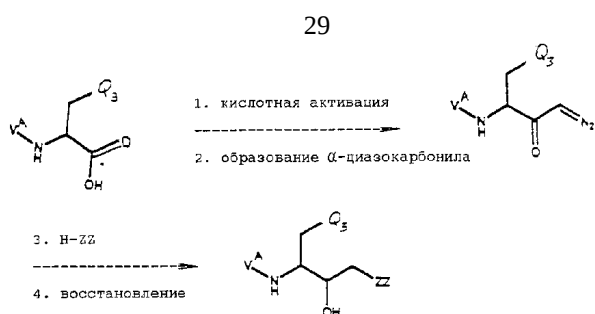
Реакция 1 представляет собой стандартную реакцию связывания, обычно применяемую в синтезе амидов или пептидов, которая осуществляется посредством взаимодействия подходяще замещенного амина формулы 1А с подходяще замещенной карбоновой кислотой формулы 1В в апротонном растворителе или смеси растворителей. Обычно реакция протекает в присутствии или отсутствии активирующего агента, предпочтительно в присутствии активирующего агента, и в присутствии связывающего реагента. Типичными апротонными

растворителями для этой реакции являются тетрагидрофуран и диметилформамид, или смесь таких растворителей. обычно реакцию проводят при температуре приблизительно от -30°C до приблизительно 25°C . Аминный реагент в основном используется в эквимольных соотношениях относительно карбоново-кислотного реагента в присутствии эквимольного количества либо небольшого избытка связывающего реагента. Типичные связывающие реагенты включают карбодиимиды, такие как дициклогексилкарбодиимид (DCC) и N,N'-диэтилкарбодиимид; имидазолы, такие как карбонилдиимидазол; а также такие реагенты, как бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинхлорид (BOP-Cl) или N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин (EEDQ). Предпочтительным связывающим реагентом для этой реакции является DCC. Для проведения этой реакции предпочтительно использовать активирующий агент; предпочтительным активирующим агентом является гидроксibenзотриазол моногидрат (HOBT*H₂O).

По окончании реакции соединение может быть при желании выделено с помощью известных специалистам методов, например, закристаллизовано и затем собрано фильтрованием, или растворитель, использованный в реакции, может быть удален экстракцией, упариванием или декантацией. Если необходимо, соединение может быть далее очищено общими методами, такими как кристаллизация или хроматография на таких твердых носителях, как силикагель или оксид алюминия.

Исходные соединения формулы 1A могут быть получены в соответствии со способами, показанным на Реакционной схеме А.

Реакционная схема А



где:

V^A - группа, защищающая аминогруппу;

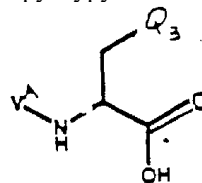
B, D, G, Q₁, Q₂, Q₃ и Q₉ определены так же как и ранее при описании формулы (1); и

ZZ - галогруппа.

Реакционная схема А, изображенная выше, выполняется последовательным проведением реакций 1-7. По окончании каждой из реакций промежуточное соединение может быть при желании выделено с помощью известных специалистам методов, например, соединение может быть закристаллизовано и затем собрано фильтрованием, или растворитель, использованный в реакции, может быть удален экстракцией, упариванием или декантацией. Если необходимо, перед осуществлением следующего этапа реакционной схемы промежу-

точное соединение может быть далее очищено общими методами, такими как кристаллизация или хроматография на таких твердых носителях, как силикагель или оксид алюминия.

Реакция А.1 представляет собой преобразование защищенной по аминогруппе карбоновой кислоты, имеющей структуру:



к соответствующему смешанному ангидриду в условиях, известных специалистам. Например, защищенная по аминогруппе карбоновая кислота может реагировать с C₁-C₆алкилхлорформиадом, таким как изо-бутилхлорформиад, предпочтительно в присутствии акцептора кислоты. Предпочтительными акцепторами кислоты являются триалкиламини, предпочтительно триэтиламин. Реакция в

типичном случае выполняется в апротонном растворителе типа этилацетата. Выбор растворителя не критичен, пока используемый растворитель инертен к протекающей реакции и реагенты достаточно сольбилизованы, чтобы произвести желаемую реакцию. Получающийся смешанный ангидрид используется в Реакции А.2 преимущественно без дополнительных стадий выделения или очистки.

Реакция А.2 выполняется в два этапа. Сначала раствор гидроксида натрия, покрытый слоем эфира, предпочтительно диэтилового эфира, реагирует с большим избытком N-метил-N-нитро-N-нитрозогуанидина с образованием диазометанового реактанта. Гидроксид натрия предпочтительно используется в виде водного раствора с концентрацией приблизительно от четырех до шести моль/л. По окончании реакции органический слой высушивают над высушивающим агентом типа гидроксида калия, этот раствор затем реагирует со смешанным ангидридом, полученным в описанной выше Реакции А.1 с образованием соответствующего α -диазокарбонильного соединения. Диазометановый реактант предпочтительно используется в этой реакции без выделения или очистки. Реакция обычно проводится при температуре от приблизительно -50°C до приблизительно -10°C , предпочтительно при температуре около -20°C .

В реакции А.3 α -диазокарбонильное соединение, полученное по реакции А.2, взаимодействует с кислотой формулы H-ZZ, где ZZ является галогруппой, обычно в апротонном растворителе, например диэтиловым эфире, с образованием α -галокарбонильного соединения. Предпочтительным кислотным реактантом является соляная кислота,

31

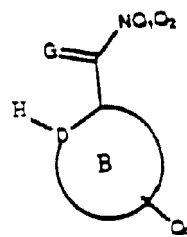
выступающая в роли соответствующего α -хлоркарбонильного соединения. Реакция обычно проводится при температуре от приблизительно -30°C до приблизительно 0°C . Выбор растворителя не критичен, пока применяемый растворитель инертен к протекающей реакции и реагенты сольбилизованы в достаточной степени для осуществления желаемой реакции, кислотный реактант обычно добавляется в форме безводного газа малыми порциями до существенно полного завершения реакции. Ход реакции можно контролировать тонкослойной хроматографией.

В реакции А.4 карбонильная часть соединения, полученного в реакции А.3, восстанавливается в известных стандартных условиях с образованием соответствующего α -хлоргидроксильного соединения. Например соединение, полученное в реакции А.3, смешивают с восстанавливающим агентом в смеси растворителей. Типичные восстанавливающие агенты включают боргидрид натрия, боргидрид лития, боргидрид цинка, диизобутилалюмогидрид и бис(2-метоксиэтокси) алюмогидрид натрия. Предпочтительным восстанавливающим агентом является боргидрид натрия. Типичные смеси растворителей включают протонные и апротонные

смеси типа тетрагидрофуран/вода. Выбор растворителя не критичен, пока используемый растворитель инертен к протекающей реакции и реагенты достаточно сольбилизованы, чтобы произвести желаемую реакцию. Реакция обычно проводится при температуре приблизительно -10°C , предпочтительно при температуре около 0°C .

В реакции А.5 α -хлоргидроксильное соединение, полученное в реакции А.4, обрабатывают сильным основанием для образования соответствующего эпоксида в стандартных, хорошо известных специалистам в этой области условиях, например α -хлоргидроксильное соединение может взаимодействовать со смесью гидроксид калия/этанол в спиртовом растворителе, таком как этанол. Обычно реакцию проводят в интервале температур от приблизительно 0°C до температуры дефлегмации растворителя. Предпочтительно реакцию осуществляют при комнатной температуре.

В реакции А.6 эпоксид, полученный в реакции А.5, взаимодействует с гетероциклическим реактантом:



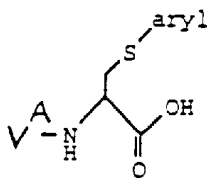
обычно в спиртовом растворителе при температуре в пределах от приблизительно 20°C до 100°C . Выбор растворителя не критичен, пока применяемый растворитель инертен к протекающей реакции и реагенты сольбилизованы в достаточной

32

степени для осуществления желаемой реакции. Типичные растворители для этой реакции включают спирты, предпочтительно изопропанол или этанол. Предпочтительно реакцию осуществляют при температуре около 80°C .

Реакция А.7 - стандартная реакция снятия защиты с аминогруппы с использованием методов, известных специалистам в данной области, с целью получения соответствующего амина, который применяется в вышеуказанной Реакции 1. Этот амин можно вводить в реакцию без очистки, но предпочтительно, чтобы сначала он был очищен.

Соединения формулы 1А, где Q^3 представляет собой -S-арил, обычно получают в результате сначала взаимодействия защищенного по аминогруппе серина с трифенилфосфином и диэтилазодикарбоксилатом (DEAD) в апротонном растворителе при температуре приблизительно от -80°C до 0°C с образованием соответствующего β -лактона. Обычно реакцию проводят в эфире, таком как тетрагидрофуран, при температуре приблизительно от -80°C до -50°C . Затем раскрывают лактоновое кольцо, обеспечивая получение соединения структуры:



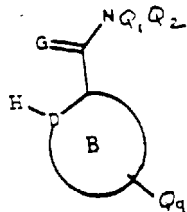
обычно путем взаимодействия лактона с подходяще замещенным ти-оанионом, имеющим структуру-S-арила. Тиоанионное соединение получают преимущественно при взаимодействии соответствующего тиола с сильным основанием, таким как гидрид натрия или гидрид калия. Обычно эту реакцию проводят в апротонном растворителе при температуре от около 0 °С до приблизительно 40 °С и в инертной атмосфере, например в азоте. Типичными растворителями для этой реакции являются эфиры, предпочтительно тетрагидрофуран.

В альтернативном случае соединения формулы 1А, где Q³ представляет собой -S-арил, могут быть получены с использованием способов, детально описанных в [2,3]. Например, соединения могут быть получены в результате реакции дважды защищенного серина (защищенного по карбоксильной и аминогруппам) с толуолсульфонилхлоридом в присутствии диметиламинопиридина (DMAP) и акцептора кислоты типа пиридина в апротонном растворителе типа метиленхлорида с образованием соответствующего толуолсульфоната, который может затем реагировать с подходяще замещенным тиоанионом, имеющим структуру -S-арила. Тиоанион предпочтительно образуется, как описано выше, в результате реакции соответствующего

33

тиола с сильным основанием. Карбоксилзащитная группа может быть удалена из полученного дважды защищенного арилтиоаланина в условиях, известных специалистам.

Гетероциклические реагенты формулы



примененные в Реакции А.6, могут быть получены с использованием способов и методов, известных специалистам. Например, их обычно получают из соответствующих защищенных по аминогруппе аминокислот путем кислотной активации с последующей обработкой алкиламином. Эта реакция обычно осуществляется в присутствии акцептора кислоты типа N-метилморфолина. После удаления аминозащитных групп стандартными химическими способами получают желаемые гетероциклические реагенты. В частности, [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*)]-декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид получали, используя 2S-1,2,3,4-тетрагидро-3-изохинолинкарбоновую кислоту, следующим способом:

1) защита аминогруппы (t-Boc);

- 2) кислотная активация/взаимодействие с т-бутиламином;
- 3) каталитическое гидрирование;
- 4) снятие защиты с аминогруппы.

Пиперазиновые реагенты могут быть получены путем превращения подходяще замещенного пиразинового соединения в соответствующее пиперазиновое соединение способами, известными специалистам, преимущественно с использованием каталитического гидрирования. Например, гидрирование может быть выполнено путем смешения пиразинового реагента с катализатором в атмосфере водорода в апротонном растворителе при температуре от приблизительно 0 °С до приблизительно 60 °С. Подходящими катализаторами являются палладий на угле, металлическая платина, окись платины и т.п. Предпочтительным катализатором является окись платины. Типичные растворители для этой реакции включают тетрагидрофуран, диметилформамид или смесь тетрагидрофурана и диметилформамида.

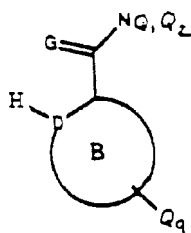
Атом азота в полученном пиперазиновом реагенте может быть проалкилирован известными специалистам способами, например может быть проведена реакция между пиперазиновым реагентом и гало(C₁-C₄)алкилом или галометилпиридином, такими как иодистый метил или хлорметилпиридин. Предпочтительными галозаместителями являются хлор, бром и йод. Реакцию проводят при температурах от приблизительно 0 °С до 60 °С во взаимно инертном растворителе и в присутствии

34

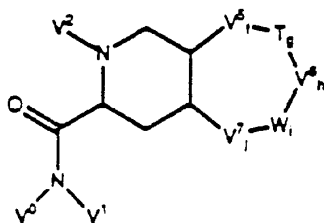
акцептора кислоты. Предпочтительным акцептором кислоты является карбонат калия. Типичные растворители включают смесь протонных и апротонных растворителей, таких как ацетонитрил и вода. Выбор растворителя не критичен, пока применяемый растворитель инертен к протекающей реакции и реагенты сольбилизованы в достаточной степени для осуществления желаемой реакции.

В альтернативном случае алкилированный пиперазиновый реагент может быть получен с использованием восстановительного аминирования. Например может быть проведена реакция между полученным выше пиперазиновым реагентом и альдегидом (а именно, 3-пиридинкарбоновым альдегидом, этаналем, пропаналем) или кетоном в присутствии восстанавливающего агента и кислоты. Обычно реакция проводится в спиртовом растворителе, таком как метанол, этанол или изопропанол. Типичные восстанавливающие агенты включают боргидрид натрия, цианборгидрид лития, цианборгидрид натрия и т.п. Предпочтительным восстанавливающим агентом является цианборгидрид натрия. Типичные кислоты включают любую кислоту, такую как соляная, серная, метансульфоновая и уксусная кислоты. Предпочтительной кислотой является уксусная кислота.

Промежуточный реагент



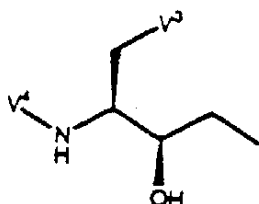
также может быть получен в виде соединения формулы 2:



где:

V^0 и V^1 - независимо атомы водорода, C_1 - C_6 алкил или гидроксид (C_1 - C_6) алкил;

V^2 - атом водорода, аминозащитная группа или группа формулы:



V^3 представляет собой $-(CH_2)_t-V^3$;
 t - 0, 1, 2, 3 или 4;

35

V^3 является арилом, O -арилом или S -арилом;

V^4 - атом водорода или аминозащитная группа; f , h и j каждый независимо 0, 1 или 2; g и i каждый независимо 0 или 1;

V^5 представляет собой $-CH_2-$, $-CHV^{5'}$ или $-CV^{5'}V^{5'}$;

V^6 представляет собой $-CH_2-$, $-CHV^{6'}$ или $-CV^{6'}V^{6'}$;

V^7 представляет собой $-CH_2-$, $-CHV^{7'}$ или $-CV^{7'}V^{7'}$;

каждый из $V^{5'}$, $V^{6'}$ и $V^{7'}$ независимо выбран из галогруппы, гидроксильной группы, C_1 - C_6 алкила, гало(C_1 - C_6)алкила, гидроксид (C_1 - C_6)алкила, C_1 - C_6 алкокси-, C_1 - C_6 алкилтио-, амино- или цианогруппы;

T и W - независимо $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-NH-$ или $-(V^9)-$; и

V^9 представляет собой C_1 - C_6 алкил, арил(C_1 - C_6)алкил, арил или ацил;

с условиями, что:

g и i не могут оба быть 0;

сумма f , g , h , i и j должна быть 2, 3, 4 или 5;

если V^5 представляет собой $-CV^{5'}V^{5'}$ -, то V^6 должен быть $-CH_2-$ или $-CHV^{6'}$ -; а V^7 должен быть $-CH_2-$ или $-CHV^{7'}$ -;

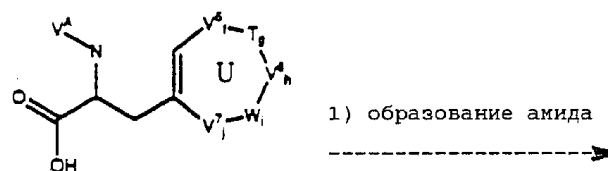
если V^6 представляет собой $-CV^{6'}V^{6'}$ -, то V^5 должен быть $-CH_2-$ или $-CNV^{5'}$ -; а V^7 должен быть $-CH_2-$ или $-CHV^{7'}$ -;

если V^7 представляет собой $-CV^{7'}V^{7'}$ -, то V^5 должен быть $-CH_2-$ или $-CHV^{5'}$ -; а V^6 должен быть $-CH_2-$ или $-CHV^{6'}$ -;

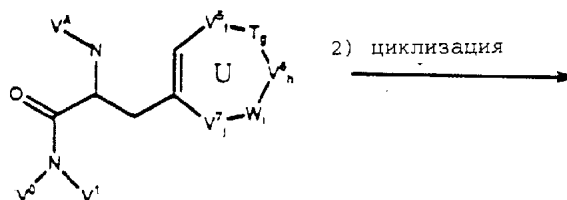
или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединения формулы 3 могут быть получены в соответствии со следующей Реакционной схемой II:

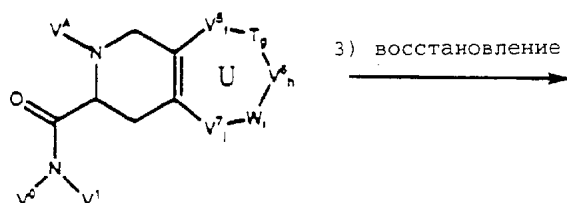
Реакционная схема II

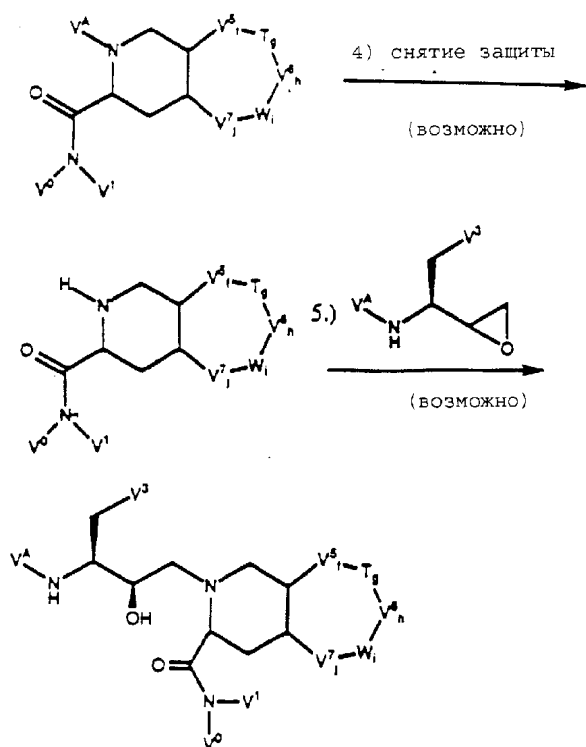


339



36





формула 3,

где V^4 , V^3 , V^0 , V^1 , V^5 , T , V^6 , W , V^7 , f , g , h , i , j аналогичны определенным выше для формулы 2, включая определения V^3 , t , V^5 , V^6 , V^7 и V^9 ;

V^A - аминозащитная группа; и

U в вышеупомянутой реакции 1-3 обозначает наличие двойных связей между, например, V^5 и V^6 , V^5 и V^5 или V^7 и V^6 и т.п., где g равно 0, h равно 0 и f равно 2 или i равно 0, соответственно.

Реакционная схема II, изображенная выше, выполняется последовательным проведением реакций 1-3 (или 1-5). По окончании каждой из реакций промежуточное соединение может быть при желании выделено с помощью известных специалистам методов, например, закристаллизовано и затем собрано фильтрованием или растворитель, использованный в реакции, может быть удален экстракцией, упариванием или декантацией. Если необходимо, перед осуществлением следующего этапа реакционной схемы, промежуточное соединение может быть далее очищено общими методами типа кристаллизации или хроматографии на таких твердых носителях, как силикагель или оксид алюминия.

Реакция II.1 обычно осуществляется путем активации карбоновокислотной части с использованием, например DCC или смешанного ангидрида, такого как изобутил, с последующей реакцией с

рителю для этой реакции включают эфиры и хлорированные углеводороды, предпочтительно диэтиловый эфир, хлороформ или метиленхлорид. Предпочтительно эту реакцию проводят в присутствии акцептора кислоты типа третичного амина, предпочтительно триэтиламина. Амид, получаемый в этой реакции, может быть выделен или использован в реакции далее, как показано в реакции II.2.

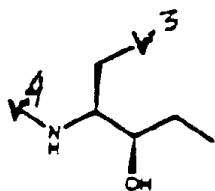
Реакцию II.2 обычно проводят с соединением, полученным в реакции II.1, используя методы, детально описанные в [4]. В общем, соответствующее замещенное моноциклическое кольцо реагирует с альдегидом, типа формальдегида или трихлорацетальдегида в присутствии кислоты. Кислота может использоваться как растворитель. Типичные кислоты включают соляную, бромистоводородную, серную, уксусную, трифторуксусную и т.п. К реакционной смеси может дополнительно быть добавлен со-растворитель. Выбор со-растворителя не критичен, пока применяемый со-растворитель инертен к протекающей реакции и реагенты сольбилизованы в достаточной степени для осуществления желаемой реакции. Типичные растворители для этой реакции включают галогенированные растворители, такие как метиленхлорид, трихлорэтан, четыреххлористый углерод и т.п. В альтернативном случае альдегид может быть получен *in situ* с использованием, например, диметоксиметана и подходящей кислоты.

В реакции II.3 соединение, выделенное после проведения реакции II.2, восстанавливают, как показано выше с получением насыщенного гетероциклического соединения. Предпочтительным методом восстановления является каталитическое гидрирование. Типичные катализаторы включают катализаторы на основе палладия, катализаторы на основе родия (например родий на алюминии) и катализаторы на основе рения. Предпочтительными катализаторами являются катализаторы в виде палладия на угле. Подходящие растворители для этой реакции включают C_1 - C_4 спирты, тетрагидрофуран, уксусную кислоту в спирте, этилацетат и т.п. Предпочтительным растворителем является этанол. Реакцию обычно проводят в атмосфере водорода при давлении от приблизительно 1000 до приблизительно 4000 пси, при температуре от примерно 25 °C до примерно 150 °C. Предпочтительно реакцию проводят в атмосфере водорода при давлении в интервале от 2000 до 3000 g psi и температуре в интервале от 50 °C до 100 °C. Катализатор в общем случае используют в количествах, лежащих в пределах от примерно эквивалентных до примерно две-

первичным или вторичным амином, имеющим формулу NV^0V^1 , где V^0 и V^1 аналогичны вышеупомянутому для формулы (2). Обычно реакцию проводят в неполярном апротонном растворителе или смеси растворителей в присутствии или отсутствии акцептора кислоты при температуре от приблизительно -20 °C до приблизительно 25 °C с получением соответствующего амида. Подходящие раство-

надцатикратного избытка (по весу) над реагентом, предпочтительно, от шести- до десятикратного избытка (по весу) катализатора над субстратом.

Реакции II.4 и II.5 можно использовать для получения соединений формулы (3), которые соответствуют соединениям формулы (2), где V^2 представляет собой группу формулы:



; и

V^3 и V^4 определены так же, как и ранее для формулы (2), включая определения для V^3 и t.

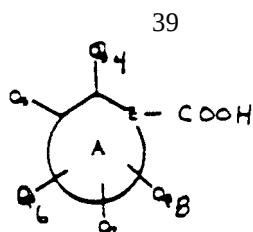
Реакция II.4 представляет собой стандартную реакцию снятия защит с аминогрупп с использованием способов и методов, известных специалистам, приводящую к получению соответствующего амина, который затем используется в реакции II.5. Предпочтительными являются химические способы снятия защит. Например, защитные группы с соединения, выделенного после проведения реакции II.3, могут быть сняты с использованием триметилсилилиодида (TMSI) в апротонном растворителе или смеси растворителей при температуре от приблизительно 10 °C до 60 °C, предпочтительно при температуре от приблизительно 20 °C до 40 °C. Типичные растворители включают метилхлорид, ацетонитрил, трихлоратан и т.п.

В реакции II.5 эпоксид, полученный ранее в Реакции A.5, в котором группа Q_3 заменена на V^3 , реагирует с соединением, полученным в реакции II.4, в спиртовом растворителе при температуре от приблизительно 20 °C до 100 °C. Выбор растворителя не критичен, пока применяемый растворитель инертен к протекающей реакции и реагенты сольбилизованы в достаточной степени для осуществления желаемой реакции. Типичные растворители для этой реакции включают спирты, предпочтительно изопропанол и этанол. Реакция предпочтительно выполняется при температуре приблизительно 80 °C.

С соединения, полученного в реакции II.5, могут, кроме того, быть сняты защитные группы, что приводит к получению соединения формулы (3), в котором V^A является атомом водорода.

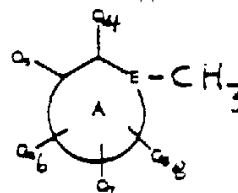
Эпоксид, используемый в реакции II.5, может быть синтезирован с использованием вышеупомянутой реакционной схемы A, в которой Q_3 заменен на V^3 .

Карбоново-кислотный реагент формулы (1Б)

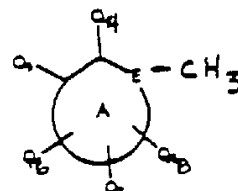


используемый в реакционной схеме I, не всегда коммерчески доступный, может быть получен с использованием известных процедур. В частности, этот реагент может быть получен дальнейшим замещением и/или окислением коммерчески до-

ступного карбоциклического или гетероциклического соединения, например, карбоциклические или гетероциклические соединения формулы



могут быть окислены с применением известных специалистам способов. Более конкретно соединение формулы



может взаимодействовать с окисляющим агентом типа диоксида селена или перманганата калия при температурах от приблизительно 0 °C до 200 °C во взаимно инертном растворителе, таком как вода или дифениловый эфир.

Второй метод получения соединений формулы (1Б) включает защиту подходяще замещенной карбоксилированной карбоциклической или гетероциклической группы с помощью карбоксизащитной группы с последующим замещением карбоциклической или гетероциклической группы известными специалистам способами. Карбоксизащитная группа может затем быть удалена известными способами с получением желаемого карбоново-кислотного реагента формулы (1Б).

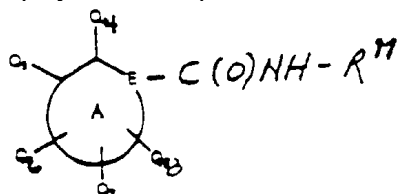
Термин “карбоксизащитная группа”, введенный в спецификации терминов, относится к заместителям карбоксильной группы, в общем случае используемым для ее блокирования или защиты при проведении реакций с другими функциональными группами соединения. Примеры таких карбоксизащитных групп включают метил, п-нитробензил, п-метилбензил, п-метоксibenзил, 3,4-диметоксibenзил, 2,4-диметоксibenзил, 2,4,6-триметоксibenзил, 2,4,6-триметилбензил, пентаметилбензил, 3,4-метилендиоксibenзил, бензгидрил, 4,4'-диметоксibenзгидрил, 2,2', 4,4'-тетраметоксibenзгидрил, т-бутил, т-амил, тритил, 4-метокситритил, 4,4'-диметокситритил, 4,4',4"-

339

40

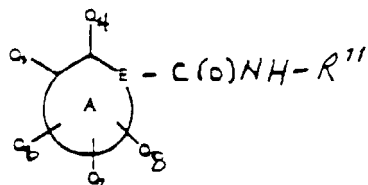
триметокситритил, 2-фенилпроп-2-ил, триметилсилл, т-бутилдиметилсилл, фенацил, 2,2,2-трихлорэтил, б-(ди(н-бутил)метилсилл)этил, п-толуолсульфонилатил, 4-нитробензилсульфонилэтил, аллил, циннамил, 1-(триметилсиллметил)проп-1-ен-3-ил и подобные им остатки. Предпочтительный метод защиты карбоксильных групп, обеспечивающий желаемое их замещение, включает превращение карбоксильной части в амидную с последующим обратным гидролизом амида. Дополнительные примеры таких групп имеются в [5,6].

Предпочтительная процедура защиты карбоксильной части включает кислотную активацию карбоксильной части с последующим образованием амида. Например карбоксильная часть может быть превращена в ацилгалогенид, ацилангидрид, ацилимидазол и т.п. предпочтительно в присутствии акцептора кислоты с образованием активизированной карбоксильной группы. Обычно используемый коммерчески доступный кислый хлорид устраняет необходимость в дальнейшей кислотной активации. Предпочтительными акцепторами кислоты являются триалкиламины, предпочтительно триэтиламин. Реакцию обычно проводят в апротонном растворителе типа диэтилового эфира, метиленхлорида или подобным им растворителям. Предпочтительный растворитель - метиленхлорид. Выбор растворителя не критичен, пока применяемый растворитель инертен к протекающей реакции и реагенты сольбилизованы в достаточной степени для осуществления желаемой реакции. Активированная карбоксильная часть затем реагирует с амином, $R^{II}-NH_2$, например с анилином, в апротонном растворителе, образуя амидный реагент

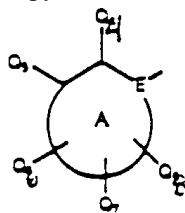


который может затем быть далее замещен в соответствии с известными методами.

Амидный реагент



может быть далее замещен путем орто-депротонирования группы



с получением соответствующего аниона с последующей реакцией с разнообразными реагентами типа алкилгалогенидов или галогенирующих агентов типа брома. Амидный реагент в общем случае депротонируют дважды, используя два эквивалента сильного основания типа *n*-бутиллития или *n*-бутиллития относительно амидного реагента, при необходимости в присутствии металл-координирующего агента типа тетраметилэтилендиамина (TMEDA). Реакцию обычно проводят в апротонном растворителе, предпочтительно эфире типа диэтилового эфира, тетрагидрофурана или

подобного им растворителя при температуре от приблизительно -78°C до приблизительно 25°C .

Полученное соединение может затем быть гидролизировано с использованием известных специалистам методов для получения желаемого замещенного карбоново-кислотного реагента формулы (1Б). Например подходящий гидролиз включает действие на амидный реагент сильной минеральной кислоты, органической кислоты или смеси минеральной и органической кислот при температуре от приблизительно 100°C до приблизительно 160°C . Типичные кислоты, которые могут использоваться в этой реакции, включают бромистоводородную кислоту, уксусную кислоту, соляную кислоту и т.п. Проведение реакции в запаянной пробирке можно дополнительно использовать для увеличения скорости реакции.

Третий метод получения замещенного карбоново-кислого реагента формулы (1Б) включает диазотирование анилина с последующей реакцией (гашением) получающейся в результате реакции соли диазония. Более конкретно, аминогруппу анилинового реагента превращают в соль диазония посредством реакции с азотистой кислотой. Азотистая кислота может быть получена *in situ* обработкой нитрита натрия водным раствором сильной кислоты типа соляной или серной. Эта реакция обычно проводится при температуре равной или ниже 5°C . Соль диазония затем гасится в реакции с подходящим реагентом с получением желаемой замещенной ароматической системы. Типичные гасящие реагенты включают воду, цианид, галогенид, водную серную кислоту и т.п. Обычно для облегчения протекания реакции реакционная смесь нуждается в нагревании.

Имеется большое число разнообразных реакций, известных специалистам, которые могут быть использованы для осуществления желаемых замещений в карбоциклических и гетероциклических соединениях. Например, имеется большое число разнообразных реакций электрофильного и нуклеофильного замещения в ароматических соединениях [7].

Кроме того, соединения формулы (1Б) могут быть получены карбоксилированием подходяще замещенного карбоциклического или гетероциклического соединения. Карбоксилирование может быть выполнено с использованием ряда различных реагентов. Например карбоциклический или гетероциклический реагенты могут реагировать с фосгеном, оксалилхлоридом, гидрохлоридом мочевины или *N,N*-диэтилкарбамоилхлоридом в присутствии катализаторов Фриделя-Крафтса. Разновидность этого метода включает взаимодействие карбоциклического или гетероциклического реагента с алкилтиохлорформиатом ($RSCOCl$) или карбамоилхлоридом (H_2NCOCl) с целью получения соответственного амида и тиолового эфира. Амид и тиоловый эфир могут затем быть гидролизированы для получения желаемой карбоксильной группы [8].

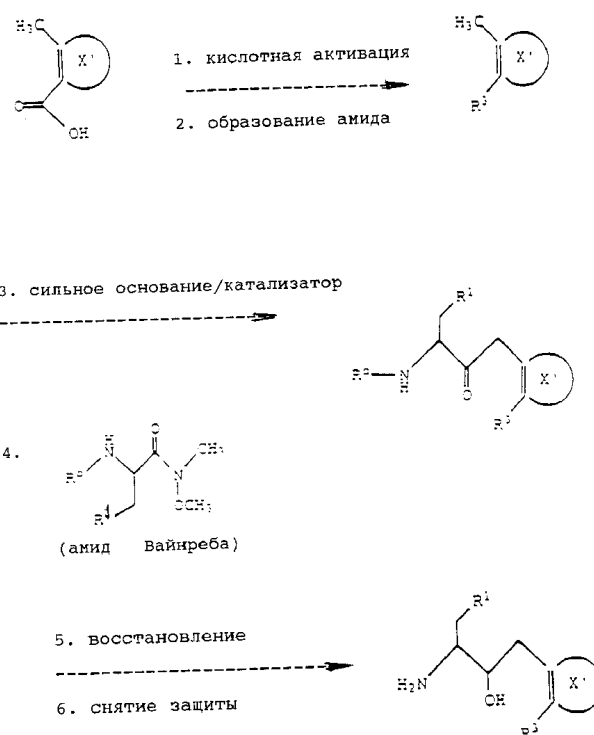
Примеры катализаторов Фриделя-Крафтса включают кислоты Льюиса типа бромид алюминия ($AlBr_3$), хлорида алюминия ($AlCl_3$), хлорида трехвалентного железа ($FeCl_3$), трихлорида бора (BCl_3), трифторида бора (BF_3) и т.п. См. также [7,9,10].

Дополнительно карбоново-кислотные реактанты хинолина могут быть получены в результате взаимодействия подходяще замещенного анилина с глицерином с использованием реакции Скраупа, изложенной в [11]. Например 3-аминобензойная кислота может реагировать с глицерином в присутствии окисляющего агента типа м-нитробензолсульфоновой кислоты или м-нитробензолсульфоната натрия в 60-75% водном растворе серной кислоты с получением желаемого карбоксизамещенного хинолина. Реакцию обычно проводят при температуре от приблизительно 35 °C до температуры дефлегмации в течение одного - шести часов, предпочтительно при температуре от приблизительно 50 °C до температуры дефлегмации от двух до четырех часов.

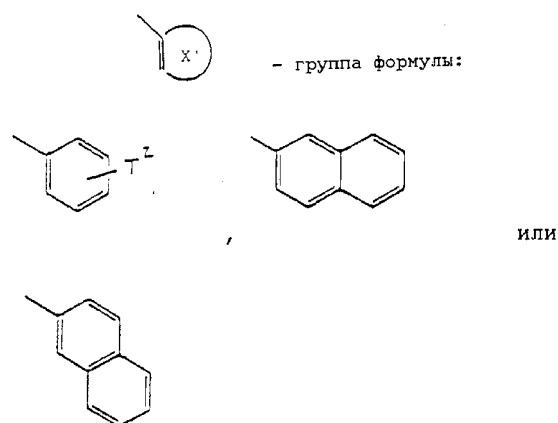
Получающиеся в результате реакции реактанты могут затем быть восстановлены или гидрированы с использованием известных процедур. см. например, [12]. Предпочтительная процедура включает каталитическое гидрирование, например путем смешения хинолинкарбоново-кислотного реактанта с газообразным водородом в присутствии катализатора. Предпочтительный катализатор - палладий на угле. Типичные растворители, подходящие для использования в этой реакции, включают любой органический растворитель, такой как этилацетат. Выбор растворителя не критичен, пока применяемый растворитель инертен к протекающей реакции. Реакция в общем случае заканчивается в течение приблизительно от 1 до 24 часов, в том случае когда проводится при температуре в диапазоне от приблизительно 25 °C до приблизительно 100 °C.

В соответствии с другим способом соединения формулы 1A, в которых Q_3 заменен на R^1 , могут быть получены согласно следующей реакционной схеме Б.

Реакционная схема Б



где:

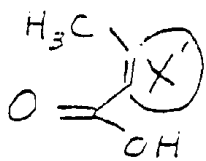


где:

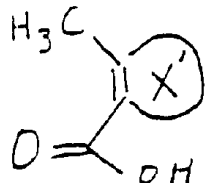
R^b - аминозащитная группа; и R^1 , R^3 и T^2 определены как и выше для формулы 1(Б), включая определение R^4 , R^5 , R^6 и р.

Приведенная выше реакционная схема Б осуществляется проведением реакций 1-6 в последовательном порядке. По окончании каждой из реакций промежуточное соединение может быть при желании выделено с помощью известных специалистам методов, например соединение может быть кристаллизовано и затем собрано фильтрованием или растворитель, использованный в реакции, может быть удален экстракцией, упариванием или декантацией. Если необходимо, перед осуществлением следующего этапа реакционной схемы, промежуточное соединение может быть далее очищено общими методами типа кристаллизации или хроматографии на таких твердых носителях, как силикагель или оксид алюминия.

Реакция Б.1 обычно осуществляется путем активации, т.е. превращения подходяще замещенной группы формулы:

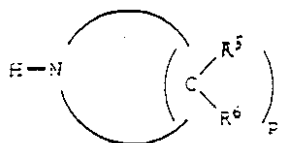
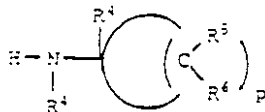


в соответствующий ацилхлорид или ацилбромид в реакции с тионилхлоридом, тионилбромидом, трихлоридом фосфора, трибромидом фосфора, пентабромидом фосфора или пентахлоридом фосфора согласно известным способам и в условиях, известных специалистам. Подходящие соединения:



являются коммерчески доступными или получают в соответствии с известными стандартными методами.

В реакции Б.2 ацилхлорид или ацилбромид, полученный в реакции Б.1, обычно реагирует с аммиаком или первичным либо вторичным амином формулы



где R^4 , R^5 , R^6 и p определены как и выше для формулы 1(Б), в неполярном апротонном растворителе или смеси растворителей в присутствии или отсутствии акцептора кислоты с образованием соответствующего амида. Реакция обычно выполняется при температуре от приблизительно -20°C до приблизительно 25°C . Типичные растворители для этой реакции включают эфиры и хлорированные углеводороды, предпочтительно диэтиловый эфир, хлороформ или метилхлорид. Реакцию предпочтительно проводят в присутствии акцептора кислоты типа третичного амина, предпочтительно

45

триэтиламина.

В реакции Б.3 амид, полученный в реакции Б.2, взаимодействует с сильным основанием в присутствии сольбилизирующего агента с образованием соответствующего аниона, который затем реагирует в реакции Б.4 с Weinreb амидом, образуя кетон. Реакция Б.3 обычно выполняется в апротонном растворителе при температуре от приблизительно -78°C до приблизительно 0°C . Типичные

основания, используемые в реакции Б.3, включают амидлитиевые и алкиллитиевые основания, предпочтительно C_1 - C_4 алкиллитиевые основания и ди(C_1 - C_4) алкиламидлитиевые основания.

Типичными сольбилизирующими агентами для Реакции 3 являются тетраметил(C_1 - C_4) алкилендиамин, предпочтительно тетраметилэтилендиамин. реакцию Б.4 обычно проводят в апротонном растворителе при температуре от приблизительно -80°C до приблизительно -40°C . Типичные растворители для реакций Б.3 и Б.4 включают эфиры, предпочтительно тетрагидрофуран. В реакции Б.4, анион в общем случае используется в количестве, лежащем в пределах от приблизительно эквивалентного до приблизительно трехмольного избытка аниона, предпочтительным является приблизительно двумольный избыток аниона по отношению к амидному реактанту Weinreb.

В Реакции Б.5 кетон, полученный в реакции Б.3, восстанавливают до соответствующего спирта, используя подходящий восстанавливающий агент. Реакцию проводят в протонном растворителе при температуре от приблизительно -25°C до приблизительно 25°C . Типичные восстанавливающие агенты для этой реакции включают боргидрид натрия, боргидрид лития, диизобутиллаюмогидрид и бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрид натрия. Предпочтительный восстанавливающий агент - боргидрид натрия. Типичные протонные растворители для этой реакции включают спирты, предпочтительно этанол.

Реакция Б.6 - стандартная реакция снятия защиты с аминогрупп, использующая способы и методы, известные специалистам, в результате которой получается соответствующий амин, используемый в описанной выше реакции 1. Этот амин можно использовать в реакции без очистки, но предпочтительно, чтобы он был предварительно очищен.

Weinreb амид, применяемый в качестве реактанта в реакции Б.4, обычно получается в результате реакции защищенной по аминогруппе аминокислоты с N-метокси-N-метиламином в присутствии активирующего агента, акцептора кислоты и связывающего агента. Реакцию обычно проводят в апротонном растворителе или смеси растворителей при температуре от приблизительно -25°C до 25°C . предпочтительным активирующим агентом для этой реакции является $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Предпочтительные акцепторы кислоты - третичные алкиламин,

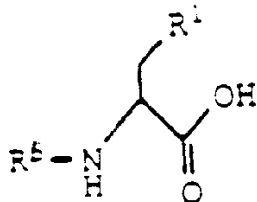
46

предпочтительно триэтиламин или N-метилморфолин. Предпочтительный связывающий реагент - гидрохлорид этилдиметиламинопропилкарбодиимида. Предпочтительно, чтобы Weinreb амид, получаемый в этой реакции, был выделен перед его использованием в реакции Б.4.

Соединения формулы 1А, в котором R^1 заменяет Q_3 и R^1 представляет собой -S-арил, получают по схеме Б на первом этапе в реакции защищенного

339

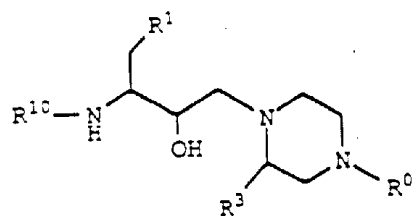
по аминогруппе серина с трифенилфосфином и диэтилазодикарбоксилатом (DEAD) в апротонном растворителе при температуре от приблизительно -80 °C до 0 °C, с образованием соответствующего β-лактона. Реакцию обычно проводят в эфире, типа тетрагидрофурана, при температуре от приблизительно -80 °C до 50 °C. На втором этапе лактоновое кольцо раскрывают, получая соединение, имеющее структуру:



взаимодействием лактона с подходяще замещенным тиоанионом, имеющим структуру -S-арила. Тиоанион предпочтительно получают в реакции соответствующего тиола с сильным основанием типа гидрида натрия или гидрида калия. Эту реакцию обычно проводят в апротонном растворителе при температуре от приблизительно 0 °C до приблизительно 40 °C в атмосфере инертного газа, такого как азот. Типичные растворители для этой реакции включают эфиры, предпочтительно тетрагидрофуран. Желаемый амидный реактант затем образуется в результате реакции полученного карбоново-кислотного реактанта с N-метокси-N-метиламинок в присутствии активирующего агента, акцептора кислоты и связывающего агента также, как описано выше.

В альтернативном случае, соединения формулы (1A), в которых R¹ заменяет Q₃ и в которых R¹ представляет собой -S-арил, могут быть получены по схеме Б с использованием способов, детально описанных в [2,3]. Например эти соединения могут быть получены в результате реакции дважды защищенного серина (защищенного по карбоксильной и аминогруппам) с толуолсульфонилхлоридом в присутствии диметиламинопиридина (DMAP) и акцептора кислоты типа пиридина в апротонном растворителе, таком как метилхлорид, с образованием соответствующего толуолсульфоната, который может затем реагировать с подходяще замещенным тиоанионом, имеющим структуру -S-арила. Тиоанион, как описано выше, преимущественно получают в реакции соответствующего тиола с сильным основанием. Карбоксизащитная группа может затем быть удалена из полученного дважды защищенного арилтиоаланина в условиях, известных специалистам.

В некоторых случаях промежуточное соединение для получения соединений по настоящему



где:

R¹ - арил или -S-арил;

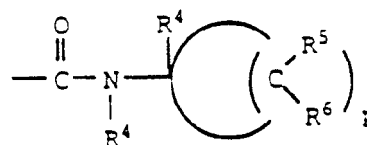
R¹⁰ - атом водорода или amino-защитная группа;

R⁰ представляет собой C₁-C₄алкил или -CH₂-пиридил

R³ - группа, имеющая структуру:

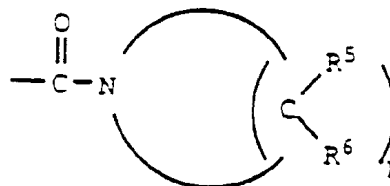
1) -C(=O)-NR⁴R⁴,

2)



или

3)



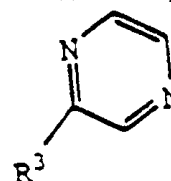
p равно 4 или 5;

R⁴ в каждом случае - независимо атом водорода, C₁-C₆алкил или гидроксид (C₁-C₄) алкил; и

R⁵ и R⁶ независимо выбраны из атома водорода, гидроксильной группы, C₁-C₆алкила, C₁-C₆алкоксигруппы или гидроксид(C₁-C₄)алкила;

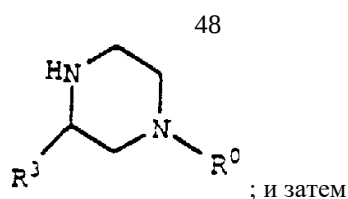
или его фармацевтически приемлемая соль. Промежуточное соединение, имеющее формулу 4, обычно получают в процессе, включающем:

(a) восстановление соединения формулы



с получением пиперазинового соединения;

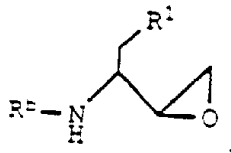
(б) алкилирование пиперазинового соединения с получением соединения формулы



; и затем

изобретению получают следующим образом. Промежуточное соединение имеет формулу 4:

(в) взаимодействие пиперазинового соединения, полученного на этапе (б), с эпоксидом формулы



где R^b - аминозащитная группа;

в спиртовом растворителе при температуре от приблизительно 20 °С до 100 °С с образованием соединения формулы 4, в котором R¹⁰ представляет собой аминозащитную группу; и (г) возможное удаление аминозащитной группы, с образованием соединения формулы 4, в котором R¹⁰ - атом водорода.

Приведенные ниже Подготовки и Примеры иллюстрируют аспекты изобретения. Данные примеры приводятся в иллюстративных целях и их не следует рассматривать как ограничивающие сферу изобретения.

Сокращения для терминов, обозначающих точку плавления, спектры ядерного магнитного резонанса, электронно-ударные масс-спектры, масс-спектры с ионизацией при полевой десорбции, масс-спектры с ионизацией быстрыми атомами, инфракрасные спектры, ультрафиолетовые спектры, элементный анализ, высокоэффективную жидкостную хроматографию и тонкослойную хроматографию, соответственно: т.п., ЯМР, EIMS, Масс-спектр (FD), Масс-спектр (FAB), ИК, УФ, Анализ, ВЖХ и ТСХ. Кроме того абсорбционные максимумы, приведенные для ИК спектров - это не все наблюдаемые максимумы, а только те, которые представляют интерес.

В приводимых ЯМР спектрах использованы следующие сокращения: синглет (s), дублет (d), дублет дублетов (dd), триплет (t), квартет (q), мультиплет (m), дублет мультиплетов (dm), широкий синглет (br.s), широкий дублет (br.d), широкий триплет (br.t) и широкий мультиплет (br.m). J обозначает константу спин-спинового взаимодействия, выраженную в герцах (Гц). Если особо не отмечено, данные ЯМР относятся к свободному основанию рассматриваемого соединения.

Спектры ЯМР были получены на 270 МГц приборе Bruker Corp. или на 300 МГц приборе General Electric QE-300. Химические сдвиги выражены в величинах δ (ppm ниже от тетраметилсилана). Масс-спектры (FD) получены на Varian-MAT 731 спектрометре с использованием углеводородных дендритных эмиттеров. EIMS спектры снимали на приборе марки CEC 21-110 Consolidated Electrodynamics Corporation. Масс-спектры (FAB) были получены на VG ZAB-3 спектрометре. ИК спектры снимали на приборе модели 281 фирмы Perkin-Elmer. УФ спектры были получены на приборе модели 118 фирмы Cary. ТСХ проводили на пластинках силикагеля фирмы E. Merck. Точки плавления нескорректированы.

Подготовка I

А. [3S-(3R*,4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[3'-N-(Бензилоксикарбонил) амино-2'-гидрокси-4'-фенил] бутилдекагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбок-самид

Раствор [1' S- (1' R*, 1R*)]-1- [1'-N-(бензилоксикарбонил) амино-2-(фенил) этил] оксирана и [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*)] - декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида в абсолютном этаноле нагревали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении, получая остаток. Этот остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирующий раствор - 10-50% градиент этилацетата в метиленхлориде), получая 6,47 г беловатой пены.

Выход: 75 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,29 (s, 9H), 1,25-2,05 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 11H), 2,85-3,10 (m, 3H), 3,24 (br.s, 1H), 3,82 (br.s, 1H), 3,98 (br.s, 1H), 4,99 (br.s, 2H), 5,16-5,18 (m, 1H), 5,80 (br.s, 1H), 7,05-7,38 (m, 10H).

ИК (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 3031, 2929, 1714, 1673, 1512, 1455, 1368, 1232, 1199, 1047 см⁻¹.

Масс-спектр (FD): m/e 536 (M⁺).

Б. [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[3'-Амино-2'- гидроксид-4' -фенил] бутилдекагидроизохинолин-3- N-т-бутилкарбоксамида

Быстро перемешиваемую суспензию 6,37 г (11,91 ммол) поименованного соединения подготовки 1А и 1,2 г 10 % палладия на угле в 200 мл абсолютного этанола помещали в атмосферу водорода. По истечении приблизительно 48 часов реакционную смесь фильтровали через целит и упаривали досуха при пониженном давлении, получая 5,09 г желаемого поименованного соединения. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,33 (s, 9H), 1,40-1,95 (m, 10H), 2,25- 2,48 (m, 2H), 2,59-2,75 (m, 3H), 2,80-3,40 (m, 7H), 3,75-3,90 (m, 1H), 6,19 (br.s, 1H), 7,18-7,35 (m, 5H),

ИК (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 2929, 2865, 1671, 1515, 1455, 1367, 1245, 1047 см⁻¹

Масс-спектров (FD): m/e 402 (M⁺, 100).

Подготовка 2

А. 2R-N (Бензилоксикарбонил) амино-3-нафт-2-илтиопропановая кислота

К раствору 1,28 г (8,00 ммол) нафталин-2-тиола в 30 мл тетрагидрофурана медленно добавляли 1,77 г (8,16 ммол) 60% гидрида натрия в атмосфере азота. После перемешивания в течение приблизительно 15 минут к смеси медленно добавляли раствор N (бензилоксикарбонил)серин- β -лактона в 20 мл тетрагидрофурана. Реакцию проводили в течение приблизительно одного часа при комнатной температуре, после чего реакционную смесь упаривали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток растворяли в этилацетате и

промывали последовательно 0,5 н бисульфатом натрия и насыщенным соевым раствором. Образовавшиеся слои разделяли и органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем упаривали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток очищали с помощью флэш-хроматографии, получая 2,08 г бледно-желтого твердого вещества.

Выход: 68 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3,42-3,61 (br. m, 2H), 5,53-5,76 (br.s, 1H), 4,85-5,08 (br.m, 2H), 5,54-5,76 (br.s, 1H), 7,06-7,97 (m, 12H).

$[\alpha]_D$ -55,72° ($c=1$, 0, MeOH).

ИК (KBr): 3348, 3048, 1746, 1715, 1674, 1560, 1550, 1269, 1200, 1060 cm^{-1} .

Масс-спектр(FD): m/e 381 (M^+), 381 (100).

Анализ для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$:

Расчет: C, 66,12; H, 5,02; N, 3,67;

Обнаружено: C, 66,22; H, 5,04; N, 3,86.

Б. 3R-1-Диазо-2-оксо-3-N- (бензилокси-карбонил) amino-4-(нафт-2-илтио)бутан

К холодному раствору (-30 °C) 15,38 г (40,3 ммол) поименованного соединения подготовки 2А в 230 мл этилацетата медленно, используя шприц, добавляли 5,62 мл (40,3 ммол) триэтиламина в атмосфере азота. К полученному раствору из шприца добавляли 7,84 мл (60,5 ммол) изобутилхлорформата. В отдельной колбе 10 г N (метил)-N (нитро)-N (нитрозо) гуанидина осторожно добавляли к двуслойной смеси, состоящей из 170 мл диэтилового эфира и 170 мл 5 н раствора гидроксида натрия, в результате чего бурно выделялся газ. По окончании реакции органический слой декантировали от водного в гидроксид калия и высушивали. Эту реакцию diaзoметанового образования и присоединения повторяли, используя идентичные количества диэтилового эфира и гидроксида натрия и 30 г N (метил)-N (нитро)-N (нитрозо) гуанидина. Полученный diaзoметановый реагент добавляли к раствору смешанного ангидрида, приготовленному ранее, и реакцию осуществляли на холоду (-30 °C) в течение приблизительно 20 минут. По завершении реакции, по данным ТСХ, для устранения непрореагировавшего diaзoметана через раствор пробулькивали азот, используя оплавленную на

51

огне пастеровскую пипетку, затем раствор упари-

49

вали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирующий раствор - 10 % этилацетат в метиленхлориде), получая 13,62 г желтого масла.

Выход: 83 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3,32-3,46 (m, 2H), 4,40-4,67 (m, 1H), 5,00-5,09 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,76 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,25-7,86 (m, 12H).

В. 3R-1-Хлор-2-оксо-3-N-(бензилокси-карбонил) amino-4-(нафт-2-илтио) бутан

Безводный хлористый водород (газ) пропускали в течение приблизительно двух секунд через холодный раствор (-20 °C) 13,62 г (33,59 ммол) поименованного соединения подготовки 2Б в 230 мл диэтилового эфира, в результате чего выделялся газ. Эту процедуру повторяли, избегая образования избытка хлористоводородной кислоты. По завершении реакции, по данным ТСХ, раствор упаривали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирующий раствор - 10% этилацетат в метиленхлориде), получая 12,05 г твердого вещества бледной рыжевато-коричневой окраски.

Выход: 87 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3,41 (dd, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,53 (dd, $J=12,6$ Гц, 1H), 4,18 (AB q, $J=41,9$ Гц, $J=15,9$ Гц, 2H), 4,77 (dd, $J=9,3$ Гц, 1H), 5,04 (AB q, $J=12$ Гц, $J=10,4$ Гц, 2H), 5,59 (d, $J=7$ Гц, 1H), 7,24-7,85 (m, 12H).

$[\alpha]_D$ -80,00° ($c=1,0$, MeOH).

ИК(CHCl_3): 3426, 3031, 3012, 1717, 1502, 1340, 1230, 1228, 1045 cm^{-1}

Масс-спектр(FD): m/e 413 (M^+), 413 (100).

Анализ для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{SCl}$:

Расчет: C, 63,84; H, 4,87; N, 3,38;

Обнаружено: C, 64,12; H, 4,95; N, 3,54.

Г. [3R-(3R*, 4S*)]-1-Хлор-2-гидрокси-3-N-(бензилоксикарбонил) amino-4-(нафт-2-илтио)бутан

К холодному раствору (0 °C) 530 мг (1,28 ммол) поименованного соединения подготовки 2В в 10 мл тетрагидрофурана и 1 мл воды добавляли 73 мг (1,92 ммол) боргидрида натрия. По завершении реакции, по данным ТСХ, pH раствора подвели к 3, используя 10 мл водного насыщенного раствора хлорида аммония и 500 мкл 5 н раствора соляной кислоты. Полученный раствор экстрагировали дважды метиленхлоридом, объединенные органические слои промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем упаривали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток очищали с помощью радиальной хроматографии (элюирующий раствор -

339

339

метиленхлорид), получая 212 мг твердого вещества

рыжевато-коричневой окраски.

Выход: 40%.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3,40 (s, 2H), 3,61-3,71 (m, 2H), 3,97-3,99 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 5,16 (br.s, 1H), 7,21-7,83 (complex, 12H).

Масс-спектр(FD): m/e 415 (M^+), 415 (100).

$[\alpha]_D$ -47,67° ($c=0,86$, MeOH).

ИК (CHCl_3): 3630, 3412, 3011, 1720, 1502, 1236, 1044 cm^{-1}

Анализ для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{ClS}$:

Расчет: C, 63,53; H, 5,33; N, 3,37;

Обнаружено: C, 63,72; H, 5,60; N, 3,64.

Д. [1'R-(1'R*, 1S*)]-1-[(1'-N-(Бензилоксикарбонил) амино-2'-(нафт-2-илтио) этил]оксиран

Раствор 31 мг (0,55 ммол) гидроксида калия в 1 мл этанола добавляли к раствору 190 мг (0,46 ммол) поименованного соединения подготовки 2Г в 6 мл раствора этанол/этилацетат в отношении 1:2. По завершении реакции, по данным ТСХ, реакционную смесь выливали в смесь воды с метиленхлоридом. Образовавшиеся слой разделяли, органический слой промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем упаривали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток очищали с помощью радиальной хроматографии (элюирующий раствор - 10 % этилацетат в метиленхлориде), получая 172 мг твердого вещества светлой рыжевато-коричневой окраски.

Выход: 99 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,76 (br.s, 2H), 3,01 (br.s, 1H), 3,31 (d, $J=5$ Гц, 2H), 3,77 (br.s, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,22 (d, $J=6$ Гц, 1H), 7,25-7,85 (complex, 12H), $[\alpha]_D -125,42^\circ$ ($c=0,59$, MeOH).

Масс-спектр (FD): m/e 379 (M^+), 379 (100).

ИК (CHCl_3): 3640, 3022, 2976, 1720, 1502, 1235, 1045 cm^{-1} .

Анализ для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$:

Расчет: C, 69,63; H, 5,58; N, 3,69;

Обнаружено: C, 69,41; H, 5,53; N, 3,64.

Е. [2S-(2R*, 2'R*, 3'S*)]-1-[2'-Гидрокси-3'-(N-бензилоксикарбонил)амино-4'-(нафт-2-илтио) бутил] пиперидин-2-N-(т-бутил) карбоксамида

Раствор 0,51 г (1,34 ммол) поименованного соединения подготовки 2Д и 0,26 г (1,41 ммол) поименованного соединения Подготовка 4В в 25 мл изопропанола нагревали при 55 °С в течение приблизительно сорока восьми часов. Полученную реакционную смесь охлаждали и упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный материал. Этот материал очищали с помощью радиальной хроматографии (4 мм пластина; элюирующий раствор - 10 % ацетон в метиленхлориде),

53

получая 104 кг белой пены.

Выход: 14%.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,29 (s, 9H), 1,44-1,82 (m, 6H), 2,19 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 5,73 (d, 1H), 6,01 (br.s, 1H), 7,23-7,34 (m, 5H), 7,45 (m, 3H), 7,72-7,83 (m, 4H).

Масс-спектр (FD): m/e 563 (M^+ , 100).

Ж. [2S-(2R*, 2'S*, 3'S*)]-1-[2'-Гидрокси-3'-амино-4'-(нафт-2-илтио) бутил] пиперидин-2-N-(т-бутил) карбоксамида

Раствор, содержащий 1,05 г (0,18 ммол) поименованного соединения Подготовка 2 в 10 мл 30 % бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте, реагировал в течение приблизительно одного часа. Реакционную смесь упаривали, азеотропно

перегоняли три раза с толуолом, перерастворяли в метаноле, содержащем по 4,5 мл диэтиламина и гидроксида аммония, и затем упаривали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток очищали с помощью радиальной хроматографии (1 мм пластина; элюирующий раствор - 3 % метанол в метиденхлориде, содержащем 1% уксусную кислоту), получая 64 мг белой пены.

Выход: 80%.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,29 (s, 9H), 1,52-1,73 (m, 6H), 1,84 (m, 1H), 2,31-2,43 (m, 2H), 2,75-3,04 (m, 5H), 3,17 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 6,22 (br.s, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,73-7,82 (m, 4H).

Масс-спектр (FD): m/e 430 (M^+ , 100).

Подготовка 3

А. 2S-N-(Бензилоксикарбонил)-2-пирролидинкарбоксилата пентафторфениловый эфир

К холодному раствору (0 °С) 30 г (0,12 мол) 2S-N(бензилоксикарбонил)-2-пирролидинкарбоновой кислоты и 25,8 г (0,14 ммол) пентафторфенола в 450 мл тетрагидрофурана добавляли в виде одной порции 27,7 г (0,14 мол) 1-(3-диметиламинопропил)-3-этил-карбодинида (EDC) с последующим добавлением 150 мл метиленхлорида. Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и реакцию проводили в течение приблизительно четырех часов. По завершении реакции, по данным ТСХ, реакционную смесь упаривали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток растворяли в 500 мл этилацетата и промывали последовательно водой, карбонатом калия, 1 н соляной кислотой и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем упаривали при пониженном давлении досуха, получая твердое вещество. Это твердое вещество повторно растворяли в гексане и промывали карбонатом калия, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении, получая 45,95 г желаемого поименованного соединения.

54

Выход: 92%.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,95-2,15 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,35-2,50 (m, 1H), 3,50-3,75 (m, 2H), 4,65-4,75 (m, 1H), 5,02-5,30 (m, 2H), 7,20-7,45 (m, 5H).

Б. 2S-N-(Бензилоксикарбонил) пирролидин-2-N(т-бутил) карбоксамида

К холодному раствору (0 °С) 45,90 г (0,111 ммол) поименованного соединения Подготовка 3А в 100 мл безводного метиленхлорида медленно добавляли 100 мл (0,952 ммол) т-бутиламина. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, реакцию проводили в течение приблизительно одного часа, после чего реакционную смесь разбавляли 1000 мл метиленхлорида и затем промывали последовательно 1 н карбонатом калия, 1 н соляной

339

ния.

кислотой, 1 н карбонатом калия и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и далее фильтровали через пробку, используя 50 % этилацетат в гексане, получая 37,74 г желаемого соединения, которое использовали без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0,95-1,50 (m, 9H), 1,70-2,40 (m, 4H), 3,30-3,60 (m, 2H), 4,10-4,30 (m, 1H), 4,95-5,35 (m, 2H), 5,65 (br.s, 0,5H), 6,55 (br.s, 1H), 7,20-7,50 (m, 5,5H).

В. 2S-Пирролидин-2-N-(т-бутил) карбоксамид

С соединения, поименованного в Подготовке 3Б (2,71 г, 8,9 ммол) снимали защиту так же, как детально описано в Подготовке 1Б, используя 500 мг 10 % палладия на угле и газообразный водород (1 атмосфера) в 200 мл этанола.

Выход: 1,53 г (100 %).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,35 (s, 9H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,76-1,90 (m, 1H), 2,00-2,15 (m, 1H), 2,58 (br.s, 1H), 2,80-3,05 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 1H), 7,45 (br.s, 1H).

Г. [2S-(2R*, 2'S*, 3'R*)]-1-[3'-N(Бензилоксикарбонил)-амино-2' -гидрокси-4' -фенилбутил]пирролидин-2-N-(т-бутил) карбоксамид

Раствор, содержащий 122 мг (0,72 ммол) поименованного соединения Подготовки 3В и 200 мг (0,68 ммол) [1S-(1R*, 1'R*)]-1-[(1'-N- (бензилоксикарбонил)амино-2'фенил) этил] оксирана в 10 мл метанола, перемешивали в течение ночи. По завер-

55

шении реакции, по данным ТСХ, реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Желаемое соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (элюирующий раствор - 2-4% градиент метанола в метиленхлориде), получая 232,2 мг прозрачного аморфного твердого вещества.

Выход: 55 %.

$[\alpha]_D -56,97^\circ$ ($c=0,27$, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,33 (s, 9H), 1,55-1,95 (m, 4H), 2,05-2,25 (m, 1H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 3H), 3,15-3,30 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,86 (br.d, $J=1,1$ Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,15-7,40 (m, 10H).

ИК (CHCl_3): 3700-3100 [br.], 3434, 3031, 2976, 1720, 1664, 1604, 1512, 1455, 1394, 1367, 1343, 1233, 1156, 1107, 1063, 1028, 911 cm^{-1} .

Масс-спектр (FD): m/e 468 (M^+ , 100).

Д. [2S-(2R*, 2'S*, 3'R*)]-1-[3'-Амино-2'-гидрокси-4'-фенил-бутил] пирролидин-2-N-(т-бутил) карбоксамид

С соединения, поименованного в Подготовке 3Г (222 мг, 0,47 ммол), снимали защиту так же, как детально описано в Подготовке 1Б, используя 67 мг 10 % палладия на угле и газообразный водород (1

атмосфера) в 15 мл этанола. Желаемое соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (элюирующий раствор - 10 % изопропанол в метиленхлориде, содержащем 0,75 % гидроксид аммония), получая 80 мг беловатого твердого вещества.

Выход: 51 %.

$[\alpha]_D -55,26^\circ$ ($c=0,23$, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0,80-3,70 (m, 25H), 6,90-7,40 (m, 6H).

ИК (CHCl_3): 3692, 3600-3200 (br.), 2975, 1657, 1603, 1522, 1497, 1479, 1455, 1393, 1366, 1232, 1198, 1137, 1049, 882 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 334 (M^+ , 100).

Подготовка 4

А. 2S-N-(т-Бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновая кислота

Раствор 1,64 г карбоната натрия в 15 мл воды добавляли к холодному раствору (0 °C) 2,0 г (15,5 мол) 2S-пиперидинкарбоновой кислоты в 50 мл диоксана. По истечении приблизительно десяти минут к смеси добавляли 3,7 г (17,0 мол) ди-т-бутилдикарбоната. Полученная реакционная смесь взаимодействовала в течение приблизительно шести часов, после чего ее концентрировали до одной четвертой части от первоначального объема и затем подкисляли до pH 2, используя 1 M однозамещенный сульфат натрия и этилацетат. Образовавшиеся слои разделяли и органические слои промывали насыщенным соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем упаривали досуха при пониженном давлении, получая 2,67 г белого кристаллического твердого вещества.

56

Выход: 75 %.

$[\alpha]_D -55,26^\circ$ ($c=0,23$, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,20-1,80 (m, 15H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,85-3,10 (m, 1H), 3,90-4,10 (m, 2H), 4,70-5,00 (m, 1H).

ИК (CHCl_3): 3700-1800 (br.), 3025, 3018, 3011, 2980, 2947, 2865, 1716, 1685, 1449, 1394, 1368, 1280, 1252, 1162, 1147, 1129 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 229 (M^+ , 100).

Анализ для $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$:

Расчет: C, 57,63; H, 8,35; N, 6,11;

Обнаружено: C, 57,90; H, 8,35; N, 6,19.

Б. 2S-N-(т-Бутоксикарбонил) пиперидин-2-карбоксилат, пентафторфениловый эфир

К холодному раствору (0 °C) 2,53 г (11,03 мол) поименованного соединения Подготовки 4А и 2,34 г (12,7 мол) пентафторбензойной кислоты в 50 мл тетрагидрофурана добавляли 2,42 г (12,7 мол) EDC. Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и реакцию проводили в течение приблизительно двух часов. Смесь затем упаривали при пониженном давлении, получая твердое вещество. Это твердое вещество повторно растворяли в метиленхлориде и раствор промывали

последовательно карбонатом калия и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем упаривали досуха при пониженном давлении, получая 3,85 г прозрачного масла, которое отвердевало при стоянии.

Выход: 88 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,20-1,90 (m, 15H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,90-3,15 (m, 1H), 3,90-4,15 (m, 1H), 5,05-5,35 (m, 1H).

В. 2S-N-(т-Бутоксикарбонил) пиперидин-2-N-т-бутилкарбоксамид

К холодному раствору (0 °C) 3,8 г (9,6 ммол) поименованного соединения Подготовки 4Б в 200 мл метилхлорида медленно добавляли 2,53 мл (24,0 ммол) т-бутиламина. Реакционная смесь взаимодействовала в течение приблизительно четырех часов, после чего ее упаривали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток повторно растворяли в метилхлориде и затем промывали последовательно 1 М карбонатом калия и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюирующий раствор - 10-

57

20 % градиент этилацетата в гексане), получая 2,52 г белого твердого вещества.

Выход: 92 %.

$[\alpha]_D$ -41,47° (c=0,506, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,10-1,70 (m, 15H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,65-2,82 (m, 1H), 3,90-4,10 (m, 1H), 4,62 (br.s, m).

ИК (CHCl_3): 3600-3300 (br.), 2978, 2945, 2869, 1677, 1512, 1455, 1413, 1394, 1367, 1317, 1280, 1255, 1162, 1144, 1127, 1078, 1042, 868 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 284 (M^+ , 100).

Анализ для $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$:

Расчет: C, 63,35; H, 9,92; N, 9,85;

Обнаружено: C, 63,10; H, 9,66; N, 9,92.

Г. 2S-Пиперидин-2-N-т-бутилкарбоксамид

Раствор, содержащий 1,0 г (3,5 мол) поименованного соединения Подготовки 4В и 3,5 мл трифторуксусной кислоты в 25 мл метилхлорида, перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно двух часов. Реакционную смесь концентрировали и один раз азеотропно перегоняли с толуолом. Полученную реакционную смесь затем распределяли между метилхлоридом и бикарбонатом натрия. Образовавшиеся слои разделяли и органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении, получая 641 мг поименованного соединения.

Выход: 99 %.

$[\alpha]_D$ -22,45° (C=0,95, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,20-1,50 (m, 12H), 1,51-1,62 (m, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,75-1,88 (m, 1H), 1,90-

2,00 (m, 1H), 2,60-2,72 (m, 1H), 2,98-3,10 (m, 2H), 6,63 (br.s, 1H).

ИК (CHCl_3): 3363, 3002, 2969, 2940, 2860, 1738, 1660, 1522, 1480, 1455, 1398, 1367, 1324, 1295, 1230, 1129, 1110, 852 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 184 (M^+ , 100).

Д. [2S-(2R*, 2'S*, 3'R*)]-N-[3'-(N-Бензилоксикарбонил)-амино-2'-гидрокси-4'-фенил]бутилпиперидин-2-N-т-бутил карбоксамид

Раствор, содержащий 195 мг (1,06 ммол) поименованного соединения Подготовки 4Г и 300 мг (1,01 ммол) [1S(1R*, 1'R*)]-1-[(1'-N (бензилоксикарбонил) амино-2'-фенил) этил] оксирана в 10 мл изопропанола, перемешивали при 55 °C в течение приблизительно сорока восьми часов. По завершении реакции, по данным ТСХ, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Желаемое соединение очищали, используя колоночную хроматографию (элюирующий раствор - 1-5% градиент изопропанола в метилхлориде).

Выход: 395 мг (81 %).

$[\alpha]_D$ -55,64° (C=0,22, MeOH),

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,32 (s, 9H), 1,45-1,90 (m,

339

6H), 2,25-2,50 (m, 2H), 2,70-3,20 (m, 5H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,75- 4,05 (m, 2H), 4,95-5,10 (m, 3H), 6,15 (br.s, 1H), 7,18-7,40 (m, 10H).

ИК (CHCl_3): 3700-3100 (br.), 3623, 3021, 2976, 1668, 1603, 1511, 1456, 1313, 1047, 878 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 482 (M^+ , 100).

Е. [2S-(2R*, 2'S*, 3'R*)]-N-[3'-Амино-2'-гидрокси-4'-фенил] бутилпиперидин-2-N-т-бутилкарбоксамид

С соединения, поименованного в Подготовке 4Д (371 мг, 0,77 ммол), снимали защиту так же, как детально описано в Подготовке 1Б, используя 100 мг 10 % палладия на угле и газообразный водород в 20 мл этанола и получая 260 мг белой пены.

Выход: 97 %.

$[\alpha]_D$ -64,92° (c=0,39, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,35 (s, 9H), 1,45-1,90 (m, 6H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,50-2,90 (m, 5H), 3,00-3,40 (m, 3H), 3,85-3,98 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 7,15-7,38 (m, 5H).

ИК (CHCl_3): 3693, 3650-3100 (br.), 2943, 2862, 1671, 1603, 1517, 1497, 1455, 1394, 1367, 1233, 1185, 1049, 887 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 348 (M^+ , 100).

Подготовка 5

А. Пиразин-2-N-(т-бутил) карбоксамид

К суспензии 50 г (0,403 мол) пиразин-2-карбоновой кислоты в 600 мл тетрагидрофурана и 100 мл диметилформамида добавляли 65,9 г (0,407 мол) карбонилдиимидазола. Полученная реакционная смесь взаимодействовала при 50 °C до тех пор, пока не прекращалось выделение газа. После охла-

ждения реакционной смеси к ней медленно добавляли 73,5 г (1,00 мол) бутиламина. Реакцию проводили в течение приблизительно тридцати минут, после чего реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, перерастворяли в 500 мл метилхлорида и затем промывали последовательно водой, соляной кислотой (pH 2), насыщенным бикарбонатом натрия, водой, 1 М гидроксидом калия и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая 68,5 г белого твердого вещества.

Выход: 95%

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,51 (s, 9H), 7,73 (br.s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 9,38 (s, 1H).

Б. (+/-)-Пиперазин-2-N-(*т*-бутил)карбоксамид

Смесь 68,5 г (0,382 мол) поименованного со-

59

единения Подготовки 5А и 70 г (0,308 мол) окиси платины в 186 мл этанола нагревали в течение ночи при 40 °С в атмосфере водорода (60 psi). Полученный неочищенный материал фильтровали и фильтрат концентрировали, получая 65 г белого твердого вещества.

Выход: 95 %.

Масс-спектр (FD): m/e 185 (M^+ , 100).

В (+/-)-4-(Пирид-3'-илметил) пиперазин-2-N-(*т*-бутил) карбоксамид

К раствору 5,0 г (0,027 мол) поименованного соединения подготовки 5Б в 160 мл смеси воды и ацетонитрила в отношении 1:1 добавляли 18,65 г (0,135 мол) карбоната калия. Полученную смесь энергично перемешивали во время добавления 4,43 г (0,027 мол) гидрохлорида 3-хлорметилпиридина и реакцию проводили в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, суспендировали в растворе 20 % изопропанола в хлороформе, промывали последовательно водой и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали до получения-остатка. Этот остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирующий раствор - 5 % метанол в метилхлориде, содержащем 1 % гидроксид аммония), получая 1,34 г прозрачного желтого масла.

Выход: 18 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,10 (s, 9H), 1,89-2,01 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,57-2,74 (m, 4H), 3,09 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 6,71 (br.s, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,44 (m, 1H) 8,26 (m, 2H).

ИК (KBr): 3691, 3611, 3366, 2974, 1666, 1602, 1521, 1479, 1456, 1427, 1393, 1366, 1324, 1139, 1047, 839 cm^{-1} .

Масс-спектр (FD): m/e 276 (M^+ , 100).

Г. [2S-(2R*, 2'S*, 3'R*)]-1-[2'-Гидрокси-3'-(*N*-бензилоксикарбонил)амино-4'-фенилбутил]-4-

(пирид-3"-илметил) пиперазин-2-N-(*т*-бутил) карбоксамид

Раствор, содержащий 0,377 г (1,27 ммол) [1S-(1R*, 1'R*)]-1-[(1'-N-бензилоксикарбонил)амино-2'-фенил] этил] оксирана и 0,350 г (1,27 ммол) поименованного соединения Подготовки 5В в 12 мл изопропанола, взаимодействовал при 45 °С в течение приблизительно сорока восьми часов. Реакционную смесь охлаждали и затем упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный материал, этот материал очищали с помощью радиальной хроматографии (6 мм пластина; элюирующий раствор - 5-10 % градиент изопропанола в метилхлориде), получая 120 мг изомера А и 68 мг изомера Б.

Выход: общий 26 %.

Изомер А:

60

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,33 (s, 9H), 2,26-2,89 (m, 13H), 3,29 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,79-3,95 (m, 3H), 4,73 (br.s, 1H), 4,97 (br.s, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,14-7,29 (m, 6H) 7,57 (m, 1H), 7,82 (br.s, 1H), 8,53 (m, 2H).

ИК (KBr): 3692, 3434, 2970, 2829, 1714, 1661, 1604, 1579, 1512, 1455, 1427, 1393, 1365, 1231, 1149, 1029, 909 cm^{-1} .

Масс-спектр (FD): m/e 573 (M^+ , 100).

Д. [2S-(2R*, 2'S*, 3'R*)]-1-[2'-Гидрокси-3'-амино-4'-фенил] бутил-4- (пирид-3"-илметил) пиперазин-2-N-(*т*-бутил) карбоксамид

Раствор, содержащий 0,062 г (0,11 ммол) поименованного соединения Подготовки 5Г (изомер А), перемешивали в течение приблизительно девяти минут в 1,5 мл раствора 30 % бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте. Полученную смесь концентрировали, азеотропно перегоняли три раза с толуолом, повторно растворяли в метаноле, содержащем по 1 мл диэтиламина и гидроксида аммония, и затем упаривали при пониженном давлении до получения остатка, этот остаток очищали с помощью радиальной хроматографии (2 мм пластина; элюирующий раствор - 15-25 % градиент метанола в метилхлориде, содержащем 1 % гидроксид аммония), получая 13 мг белого твердого вещества.

Выход: 28 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,33 (s, 9H), 2,36-3,21 (m, 15H), 3,47 (d, 2H), 3,75 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 6H), 7,57 (m, 2H), 8,52 (m, 2H).

Масс-спектр(FD): m/e 440 (M^+ , 100).

Подготовка 6

А. [2S-(2R*, 2'S*, 3'S*)]-1-[3'-N-(Бензилоксикарбонил)амино-2'-гидрокси-4'-фенилтиобутил]-4-[пирид-3"-илметил]пиперазин-2-N-*т*-бутилкарбоксамид [изомер Б]

Раствор 596 мг (1,81 ммол) [1S-(1R* 1'S*)]-1-[1'-N(бензилоксикарбонил)амино-2'-

(фенилтио)этил]оксирана и 500 кг (1,81 ммол) поименованного соединения Подготовки 5В в 15 мл изопропанола нагревали при 43 °С в течение приблизительно сорока восьми часов. За реакцией следили, используя ТСХ (10 % изопропанол в метиленхлориде, содержащем 1 % гидроксид аммония; изомер А R_f = 0,7; изомер В R_f = 0,6). По завершении реакции реакционную смесь упаривали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток очищали с помощью радиальной хроматографии (6 мм пластина; элюирующий раствор - 5-15 % градиент изопропанола в метиленхлориде, содержащем 1% гидроксид аммония), получая 200 мг изомера А в виде рыхлой пены рыжевато-коричневой окраски и 119 мг беловатой пены (изомер В).

61

Изомер А:

Выход: 18 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,31 (s, 9H), 2,25-2,62 (m, 7H), 2,78-2,95 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,40- 3,55 (m, 2H), 3,72-3,85 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 7,01 (br.s, 1H), 7,10-7,40 (m, 11H), 7,62 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,49 (s, 2H).

Масс-спектр (FD): m/e 606 (M⁺, 100).

Анализ для C₃₃H₄₃N₅O₄S:

Расчет: C, 65,42; H, 7,15; N, 11,56;

Обнаружено: C, 65,38; H, 7,27; N, 11,36.

Изомер Б:

Выход: 11%.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,33 (s, 9H), 2,25-2,85 (m, 8H), 3,20-3,32 (m, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,78-3,95 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,30-5,38 (m, 1H), 7,10-7,42 (m, 12H), 7,55-7,85 (m, 2H), 8,50-8,60 (m, 2H).

Масс-спектр (FD): m/e 606 (M), 497 (100).

HR Масс-спектр (FAB) для C₃₃H₄₄N₅O₄S:

Расчет: 606, 3114;

Обнаружено: 606, 3141.

Б. [2S-(2R*, 2'S*, 3'S*)]-1-[2'-Гидрокси-3'-амино-4'-фенилтиобутил]-4-[пирид-3'-илметил]пиперазин-2-В-т- бутилкарбоксамид

Раствор 110 мг (0,18 ммол) изомера Б из Подготовки 6А в 5 мл 30 % бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток перерастворяли в 4 мл гидроксида аммония. Полученный раствор экстрагировали четыре раза порциями по 10 мл раствора 10 % изопропанола в хлороформе. Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток очищали с помощью радиальной хроматографии (2 мм пластина; элюирующий раствор - 10-30 % градиент метанола в метиленхлориде, содержащем 1 % гидроксид аммония), получая 65 мг рыхлой желтой пены.

Выход: 72 %.

339

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,25 (s, 9H), 2,25-2,78 (m, 7H), 3,00- 3,32 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,60-3,75 (m, 1H), 4,18-4,35 (m, 1H), 6,90-7,65 (m, 9H), 8,40-8,60 (m, 2H).

Масс-спектр (FD): m/e 473 (M⁺, 100).

Подготовка 7

А. [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[3'-N-(Бензилоксикарбонил) амино-2'-гидрокси-4'-(нафт-2-илтио)] бутил декагидроизохинолин-3-N-(т-бутил) карбоксамид

Готовили раствор, содержащий 165 мг (0,40 ммол) поименованного промежуточного соединения Подготовки 2Д и 94 мг (0,43 ммол) 3-(1-M(т-бутил)амино-1-оксометил)октагидро-(2H)-

62

изохинолина в 5 мл этанола. Реакцию осуществляли при 80 °С в течение приблизительно 19 часов. Раствор затем охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток очищали с помощью радиальной хроматографии (элюирующий раствор - 10 % этилацетат в метиленхлориде), получая 103 мг беловатой пены.

Выход: 42 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,10-1,73 (m, 20H), 2,13-2,31 (m, 2H), 2,44-2,53 (m, 1H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,86-2,97 (m, 1H), 3,52 (br.s, 2H), 4,02 (br.s, 2H), 4,98 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 5,94 (s, 1H), 7,25-7,83 (complex, 13H).

Масс-спектр (FD): m/e 629 (M⁺), 138 (100).

[α]_D^{-92,45°} (c=1,06, MeOH).

ИК (CHCl₃): 3429, 3010, 2929, 1713, 1670, 1514, 1455, 1047 см⁻¹.

Анализ для C₃₅H₄₇N₃O₄S:

Расчет: C, 69,98; H, 7,67; N, 6,80;

Обнаружено: C, 69,86; H, 7,78; N, 6,58.

Б. [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[3'-амино-2'-гидрокси-4'-(нафт-2-илтио)]бутилдекагидроизохинолин-3-N-(т-бутил) карбоксамид

Готовили раствор, содержащий 50 мг (0,081 ммол) поименованного промежуточного соединения Подготовки 7А и 1 мл 38 % водного раствора бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте. Реакцию осуществляли при комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа, после чего реакционную смесь упаривали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток суспендировали в толуоле и затем упаривали при пониженном давлении, получая 61 мг желаемого поименованного промежуточного соединения. Полученное соединение использовали без очистки в Примере 9.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,14 (s, 1H), 1,17-2,07 (complex, 15H), 2,66-2,87 (m, 2H), 3,21-3,25 (m, 2H), 3,75 (d, J=12 Гц, 1H), 3,85 (d, J=6 Гц, 1H), 4,36-4,47 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,39-7,90 (complex, 7H).

Масс-спектр (FD): 483 (M⁺), 483 (100).

Подготовка 8

А' 2R-2-N (Бензилоксикарбонил) аминокс-3-фенилтиопропановая кислота

Желаемое поименованное промежуточное соединение получали в виде остатка в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 2А, используя 13,1 мл (127 ммол) тифенола, 4,6 г (117 ммол) 60 % раствора гидрида натрия и 25,6 г (116 ммол) L-N(бензилоксикарбонил)серин-β-лактона в 450 мл тетрагидрофурана. Этот остаток очищали с

63

339

помощью флэш-хроматографии (элюирующий раствор - 0-2 % градиент уксусной кислоты в смеси метилхлорид /этилацетат в отношении 4:1), получая 27,9 г белого твердого вещества.

Выход: 72 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,55-7,18 (m, 10H), 5,55 (d, J=7 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,73-4,60 (m, 1H), 3,55-3,30 (m, 2H).

ИК (KBr): 3304, 3035, 1687, 1532, 736 см⁻¹

Масс-спектр (FD): m/e 332, 288, 271, 181.

Анализ для C₁₇H₁₇NO₄S:

Расчет: C, 61,61; H, 5,17; N, 4,23;

Обнаружено: C, 61,69; H, 5,22; N, 4,47.

Б. 3S-1-Диазо-2-оксо-3-N-(бензилоксикарбонил) аминокс-4-фенилтиобутан

Желаемое поименованное соединение получали в виде остатка в соответствии с методикой, детально описанной в подготовке 2Б, используя 12,1 г (37 ммол) поименованного соединения Подготовки 8А, 5,09 мл (37 ммол) триэтиламина, 7,13 мл (55 ммол) изобутилхлорформата, 146 ммол раствора диазометана. Раствор диазометана готовили, используя 100 мл диэтилового эфира, 150 ил 5 н раствора гидроксида натрия и 21 г (146 ммол) N(метил)-N(нитро)-N(нитрозо) гуанидина, как описано в Подготовке 2Б. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирующий раствор - 0-5% градиент этилацетата в метилхлориде), получая желтое масло.

Выход: 73 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,50-7,19 (m, 10H), 5,62 (d, J=7 Гц, 1H), 5,47 (br.s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,50-4,32 (m, 1H), 3,33 (d, J=6 Гц, 1H).

ИК (KBr): 3012, 2115, 1720, 1501, 1367, 1228 см⁻¹.

Масс-спектр (FD): m/e 356, 328, 242.

В. 3R-1-Хлор-2-оксо-3-N-(бензилоксикарбонил) аминокс-4-фенилтиобутан

Желаемое поименованное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 2В, используя 22,3 г (63 ммол) поименованного соединения Подготовки 8Б и небольшие количества хлористого водорода (газа) в 400 мл диэтилового эфира, получая 21 г белого

твердого вещества. Это твердое вещество использовали без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,50-7,15 (m, 10H), 5,56 (dd, J=26,7 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,20 (d, J=15,9 Гц, 1H), 4,12 (d, J=15,9 Гц, 1H), 3,48-3,23 (m, 2H).

ИК (KBr): 3349, 1732, 1684, 1515, 1266 см⁻¹.

Масс-спектр (FD): m/e 363 (M⁺).

Анализ для C₁₈H₁₈NO₃SCl:

Расчет: C, 59,427 H, 4,997 N, 3,85;

Обнаружено: C, 59,57; H, 5,09; N, 4,13.

64

Г. [2S-(2R*, 3S*)]-1-Хлор-2-гидрокси-3-N(бензилоксикарбонил) аминокс-4-фенилтиобутан

Желаемое поименованное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 2Г, используя 21 г (58 ммол) поименованного соединения Подготовки 8В и 2,4 г (63 ммол) боргидрида натрия в 300 мл тетрагидрофурана. Полученный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 0-2% градиент метанола в метилхлориде) с последующей флэш-хроматографией (элюирующий раствор - 0-2 % градиент этилацетата в хлороформе), и затем перекристаллизовывали из метилхлорида при -78 °C, получая 8,3 г поименованного соединения.

Выход: 39 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,47-7,19 (m, 10H), 5,22-5,03 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,01-3,89 (m, 2H), 3,75-3,58 (m, 2H), 3,32 (d, J=4 Гц, 2H)

ИК (KBr): 3321, 2951, 1688, 1542, 1246, 738 см⁻¹.

Масс-спектр (FD): m/e 366 (M⁺), 119.

Анализ для C₁₈H₂₀NO₃SCl:

Расчет: C, 59,09; H, 5,51; N, 3,83;

Обнаружено: C, 59,03; H, 5,50; N, 3,96.

Д. [1'R-(1'R*, 1S*)]-1-((1'-N(Бензилоксикарбонил) аминокс-2'-фенилтио) этилоксиран

Желаемое поименованное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 2Д, используя 8,3 г (23 ммол) поименованного соединения Подготовки 8Г, 1,4 г (25 ммол) гидроксида калия в 400 мл этанола. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирующий раствор - 0-2 % градиент этилацетата в метилхлориде), получая 6,4 г белого твердого вещества.

Выход: 85 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,45-7,15 (m, 10 H), 5,12 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,77-3,62 (m, 1H), 3,21 (d, J=6 Гц, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,77 (m, 2H).

ИК (KBr): 3303, 3067, 1694, 1538, 1257, 741 см⁻¹

Масс-спектр (FD) m/e 329.

Анализ для C₃₃H₄₅N₃O₄S:

Расчет: C, 65,63; H, 5,81; N, 4,25;
Обнаружено: C, 65,48; H, 5,82; N, 4,29.

Е. [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[3'-N-(бензилоксикарбонил)амино-2'-гидрокси-4'-(фенил)тио]бутилдекагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида

65

Желаемое поименованное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 2Е, используя 6,3 г (19 ммол) поименованного соединения Подготовки 8Д, 5 г (21 ммол) (3S-(3S*, 4aR*, 8aR*)) - декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида в 300 мл этанола. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирующий раствор - 0-20 % градиент этилацетата в метиле-нхлориде), получая 4,3 г белого твердого вещества.

Выход: 40 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,41-7,11 (m, 10H), 5,90 (d, J=5 Гц, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,05 (d, J=4 Гц, 2H), 4,08-3,90 (m, 2H), 3,40 (d, J=6, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,62-2,45 (m, 2H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,78-1,10 (m, 7H), 1,29 (s, 9H).

ИК (KBr): 3330, 2925, 2862, 1706, 1661, 1520, 1454, 1246, 738, 694 см⁻¹.

Масс-спектр (FD): m/e 568 (M⁺), 467.

Анализ для C₃₂H₄₅N₃O₄S:

Расчет: C, 67,69 H, 7,99; N, 7,40;

Обнаружено: C, 67,64; H, 8,20; N, 7,45.

Ж. [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[3'-амино-2'гидрокси-4'-(фенил)тио]бутил декагидро-изохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида

Желаемое поименованное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 2Ж, используя 1 г (1,8 ммол) поименованного соединения Подготовки 8 и 40 мл 30 % бромистоводородной кислоты в растворе уксусной кислоты, за исключением того, что неочищенный материал растворяли в 30 мл метанола. К полученному раствору добавляли 2 мл диэтиламина и 2 мл концентрированного гидроксида аммония и затем смесь упаривали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток повторно растворяли в воде и этилацетате. Образовавшиеся слои разделяли и органический слой промывали последовательно водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем упаривали досуха при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирующий раствор - 0-10 % градиент метанола в хлороформе, содержащем 3 капли гидроксида аммония на 1000 мл хлороформа), получая 0,54 г белой пены.

Выход: 71 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,41-7,16 (m, 5H), 6,07 (s, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,03-2,84 (m, 3H), 2,38-2,20 (m, 3H), 2,00-1,05 (m, 12H), 1,33 (s, 9H).

ИК (KBr): 2924, 2862, 1660, 1517, 1454, 1439, 737, 691 см⁻¹.

Масс-спектр (FD): m/e 434 (M⁺), 293.

66

Подготовка 9

А. 3 -Метокси-N-фенилбензамид

Раствор 13,4 мл (147 ммол) анилина в 30,7 мл триэтиламина медленно добавляли к раствору, содержащему 25,1 г (147 ммол) 3-метоксибензилхлорида в метиле-нхлориде. Реакцию проводили в течение приблизительно тридцати минут, после чего реакционную смесь разбавляли 1 н бикарбонатом натрия. Образовавшиеся слои разделяли и органический слой промывали последовательно водой, 1 М гидроксидом натрия и затем соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении, получая 31,6 г беловатого твердого вещества.

Выход: 95 %.

Б. 3 -Метокси-2-метил-N-фенилбензамид

К холодному раствору (-70 °C) 4,54 г (20 ммол) поименованного соединения Подготовки 9А и 5,11 г (44 ммол) TMEDA в 70 мл безводного тетрагидрофурана, добавляли 26,9 мл 1,56 М раствора н-бутиллития в гексане. Полученную реакционную смесь нагревали до -15 °C и перемешивали в течение приблизительно 45 минут, получая желтую суспензию. Эту суспензию повторно охлаждали до -70 °C и к ней добавляли 2,89 г (20 ммол) йодистого метила, что приводило к образованию белого осадка. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, реакцию останавливали насыщенным хлоридом аммония и реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром. Образовавшиеся слои разделяли и органическую фазу последовательно промывали насыщенным хлоридом аммония, водой, насыщенным бикарбонатом натрия и соевым раствором. Органические экстракты затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая белое твердое вещество, которое очищали перекристаллизацией из раствора этилацетат/гексан в отношении 2:1, получая 4,00 г игольчатых кристаллов.

Выход: 99 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,36 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 6,90-7,70 (m, 8H).

ИК (CHCl₃): 3424, 3013, 2963, 2943, 2840, 1678, 1597, 1585, 1519, 1463, 1438, 1383, 1321, 1264, 1240, 1178, 1083, 1069 см⁻¹.

Масс-спектр (FD): m/e 241 (M⁺, 100).

Анализ для C₁₅H₁₅NO₂:

Расчет: C, 74,67; H, 6,27; N, 5,80;

Обнаружено: С, 74,65; Н, 6,29; N, 5,82.

67

В. 3-Гидрокси-2-метилбензойная кислота

Смесь 1,21 г (5,00 ммол) поименованного соединения Подготовки 9Б, 35 мл 5 н соляной кислоты и 20 мл 30 % раствора бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляли 100 мл этилацетата и 100 мл воды. Образовавшиеся слои разделяли, и органический слой промывали один раз водой и затем подщелачивали до pH 11, используя 0,5 н гидроксид натрия; образовавшиеся слои разделяли и водный слой подкисляли до pH 1, используя 5 н соляную кислоту. Желаемое соединение экстрагировали из этого водного слоя этилацетатом. Этилацетатные экстракты промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали до получения остатка, составившего после двух упариваний из гексана 750 мг белого твердого вещества.

Выход: 98 %.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 2,26 (s, 3H), 6,98 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,02 (t, $J=7,69$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=7,37$ Гц, 1H), 9,55 (br.s, 1H).

ИК (CHCl₃): 3600-2100 (br.), 3602, 2983, 1696, 1588, 1462, 1406, 1338, 1279, 1174, 1154, 1075, 1038, 920, 892, 854, 816 cm^{-1} .

Масс-спектр (FD): m/e 152 (M^+ , 100).

Анализ для C₈H₈O₃:

Расчет: С, 63,15; Н, 5,30;

Обнаружено: С, 63,18; Н, 5,21.

В альтернативном случае желаемое поименованное соединение получали, добавляя небольшими порциями 22,6 г (0,33 мол) нитрита натрия к охлажденному раствору (-10 °C) 45 г (0,30 мол) 3-амино-2-метилбензойной кислоты и 106 г (58 мл; 1,08 мол) концентрированной серной кислоты в 400 мл воды при поддержании температуры ниже 7 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение приблизительно 30 минут при -10 °C, выливали в раствор, содержащий 240 мл концентрированной серной кислоты в 1,2 л воды, и затем медленно нагревали до 80 °C (бурное газовыделение происходит между температурами 40-60 °C). Когда выделение газа заканчивалось, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и поименованное соединение экстрагировали пятикратно этилацетатом (600 мл). Полученные органические фазы объединяли с 500 мл водного раствора насыщенного карбоната натрия. Образовавшиеся слои разделяли и водный слой подкисляли до pH 2 концентрированной соляной кислотой. Названное соединение затем экстрагировали, используя этилацетат (500 мл), и объединенные органические фазы промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем упаривали при пониженном давлении, получая неочищенный материал. Этот материал очищали с помо-

щью двух перекристаллизаций из смеси этилацетат/хлороформ, получая 23,2 г рыхлого оранжевого

339

порошка.

Выход: 52 %.

Подготовка 10

А. 2-Этил-3-метокси-N-фенилбензамид

Поименованное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 9Б, используя 13,5 мл (21 ммол) 1,56 М н-бутиллития, 2,27 г (10,0 ммол) поименованного соединения Подготовки 9А, 2,56 г (22,0 ммол) TMEDA и 1,56 г (10,0 ммол) йодистого этила в 50 мл безводного тетрагидрофурана. Полученный неочищенный материал очищали перекристаллизацией из раствора этилацетат/гексан в отношении 3:1, получая 1,57 г игольчатых кристаллов.

Выход: 62 %.

^1H ЯМР (CDCl₃): δ 1,22 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 2,81 (q, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,96 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,10-7,45 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,62 (d, $J=7,95$ Гц, 1H).

Масс-спектр (FD): m/e 255 (M^+ , 100).

Анализ для C₁₆H₁₇NO₂:

Расчет: С, 75,27; Н, 6,71; N, 5,49;

Обнаружено: С, 75,39; Н, 6,72; N, 5,43.

Б. 2-Этил-3-гидроксибензойная кислота

Раствор, содержащий 180 мг (0,71 ммол) поименованного соединения Подготовки 10А, 3 мл 5 н соляной кислоты и 3 мл раствора 30 % бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте нагревали при 155 °C в течение 20 часов в запаянной пробирке. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Образовавшиеся слои разделяли, и органический слой экстрагировали один раз водой и затем подщелачивали до pH 11, используя 0,5 н гидроксид натрия. Образовавшиеся слои разделяли и водный слой подкисляли до pH 1, используя 5 н соляную кислоту. Желаемое соединение экстрагировали из этого водного слоя этилацетатом. Этилацетатные экстракты промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали, получая 103 мг твердого вещества бледно-красной окраски.

Выход: 88 %.

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 1,16 (t, $J=7,4$ Гц, 3H), 2,98 (q, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,00-7,15 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H), 8,48 (br.s, 1H).

Масс-спектр (FD): m/e 166 (M^+ , 100).

Подготовка 11

А. 2-Фтор-3-метокси-N-фенилбензамид

Желаемое поименованное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 9Б, добавляя раствор 3,15 г (10,0 ммол) N-фторбензолсульфонимида в 5 кл тетрагидрофурана к раствору, содержащему 13,5 мл (21,0

68

ммол) 1,56 М н-бутиллития, 2,27 г (10,0 ммол) поименованного соединения Подготовки 9А и 2,56 г (22,0 ммол) TMEDA в 50 мл безводного тетрагидрофурана. Полученный неочищенный материал дважды перекристаллизовывали из раствора этилацетат/гексан в отношении 2:1 и затем очищали далее с помощью радиальной хроматографии (6 мм, 0,5 % этилацетат в метиленхлориде), получая 540 мг беловатого твердого вещества.

Выход: 22 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3,94 (s, 3H), 7,05-7,80 (m, 8H), 8,35-8,50 (m, 1H). Масс-спектр (FD): m/e 245 (M^+ , 100).

Б. 2-фтор-3-гидроксibenзойная кислота

Поименованное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 9В, используя раствор 255 кг (1,02 ммол) поименованного соединения Подготовки 11А, 3 кл 5 н соляной кислоты и 5 мл 30 % раствора бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте и получая 134 мг белого твердого вещества.

Выход: 86 %.

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ 7,05-7,50 (b, 5H).

Масс-спектр (FD): m/e 156 (M^+ , 100).

Подготовка 12

А. 4-N-(фенил) карбамоилпиридин

Раствор 22,8 кл (250 ммол) анилина в 104,5 кл (750 ккал) триэтиламина медленно добавляли к раствору 44,5 г (250 ммол) 4-хлорформилпиридина гидрохлорида в 500 мл хлороформа. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляли 600 мл воды, в результате чего происходило образование осадка. После добавления к смеси 200 мл изопропанола образовавшиеся слои разделяли и органический слой промывали последовательно 0,1 н гидроксидом натрия, водой и затем соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении при 70 °С, получая белое твердое вещество с коричневым оттенком. Это твердое вещество промывали 200 мл этилацетата, получая 38,9 г желаемого поименованного соединения.

Выход: 78 %.

Б. 4-N-(фенил) карбамоилпиридина N-оксид

К горячему раствору (85-90 °С) 19,8 г (100 ммол) поименованного соединения Подготовки 12А в 60 мл ледяной уксусной кислоты, (помещенному за защитным экраном, медленно добавляли 51 мл перекиси водорода. Полученная реакционная смесь взаимодействовала в течение приблизительно четырех часов при 90 °С, после чего ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли приблизительно 60 мл смеси изопропанола и хлороформа и затем подщелачивали до pH 12. Полученные слои разделяли и объединенные органические экстракты вы-

сушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая твердое вещество бледно-желтой окраски. Это твердое веаество растирали с 250 кл метиленхлорида и упаривали досуха, получая 15, 95 г беловатого твердого вещества.

Выход: 75 %.

В. 2-Хлор-4-N-(фенил) карбамоилпиридин

К раствору, содержащему 20,2 г (97,0 ммол) пентахлорида фосфора в 27 мл (289 ммол) оксихлорида фосфора, добавляли 14,4 г (67,2 ммол) поименованного соединения Подготовки 12Б. Полученную реакционную смесь медленно нагревали до 130 °С и реакцию осуществляли в течение приблизительно 40 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем упаривали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток повторно растворяли в 80 мл воды и разбавляли 80 мл водного карбоната калия, что приводило к образованию желтого осадка. Осадок отделяли фильтрованием, растворяли в 250 мл горячего этанола и фильтровали в горячем состоянии, получая темно-желтый раствор. Этот раствор упаривали при пониженном давлении приблизительно до объема 160 мл, после чего опять фильтровали в горячем состоянии перед добавлением приблизительно 50-60 мл воды. Полученный раствор охлаждали и желаемое соединение выделяли перекристаллизацией, получая 8,0 г игольчатых кристаллов бледно-желтой и белой окраски.

Выход: 51 %.

Г. 2-Метокси-4-N- (фенил) карбамоилпиридин

К суспензии, содержащей 4,09 г (18,0 ммол) поименованного соединения Подготовки 12В в 30 мл метанола, добавляли 2,92 г (42,0 ммол) метоксида натрия. Полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение приблизительно восемнадцати часов, охлаждали и упаривали при пониженном давлении, получая твердое вещество. Это твердое вещество промывали водой и растирали с холодным бензолом, получая 1,8 г твердого вещества. Анализ этого твердого вещества показал, что реакция не прошла полностью, поэтому к полученному веществу в метаноле дополнительно добавляли 10,01 г (144 ммол) метоксида натрия. Полученную реакционную смесь кипятили в метаноле с обратным холодильником в течение пятнадцати часов и обрабатывали тем же способом, что и ранее, получая 300 мг твердого вещества. Это твердое вещество очищали с помощью радиальной хроматографии (2 мм пластина; элюирующий раствор - 40% этилацетат в гексане) с последующей перекристаллизацией из горячего гексана, получая 140 мг желаемого соединения.

Выход: 3 %.

Д. 2-Метокси-3-метил-4-N- (фенил) карбамоилпиридин

Поименованное соединение получали в соответствии с процедурой, детально описанной в Под-

готовке 9Б, используя 260 мг (1,17 ммоль) поименованного соединения Подготовки 12Г, 404 мл (2,68 ммоль) TMEDA, 1,78 мл (2,68 ммоль) н-бутиллития и 329 мл (5,61 ммоль) йодистого метила в 2 мл тетрагидрофурана. Неочищенный материал очищали с помощью радиальной хроматографии (2 мм пластина; элюирующий раствор - 40 % этилацетат в гексане) с последующей перекристаллизацией из горячего гексана, получая 140 мг желаемого поименованного соединения.

Е. 3-Метил-2-пиридон-4-карбоновая кислота

Суспензию, содержащую 150 мг (0,598 ммоль) поименованного соединения Подготовки 12Д в 4 мл 5 н соляной кислоты (водной), кипятили с обратным холодильником в течение приблизительно пяти часов. После охлаждения реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая желтое масло. Это масло растворяли в 15 мл воды и рН полученного раствора подвели к 8, используя гидроксид калия, после чего его разбавляли 10 мл толуола. Образовавшиеся слои разделяли и водный слой подкисляли до рН 3,5, используя 5 н соляную кислоту, упаривали при пониженном давлении, получая твердое вещество желтого цвета. Полученное твердое вещество суспендировали в 2 мл горячего этанола и фильтровали через хлопковую набивку. Фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении, получая 130 мг твердого вещества, это твердое вещество промывали 5 мл горячей 10 % уксусной кислоты в этилацетате, получая 17 мг твердого вещества, которое кристаллизовали из этанола, получая 6,8 мг желаемого поименованного соединения.

Выход: 6 %.

Подготовка 13

2,6-Дихлор-3-гидроксibenзойная кислота

Газообразный хлор (20 г; 282 ммоль) медленно пробулькивали через холодный раствор (-70 °C) 20 г (145 ммоль) 3-гидроксibenзойной кислоты в 100 мл метанола в атмосфере азота, что приводило к повышению температуры примерно до -5 °C. Реакционную смесь повторно охлаждали и по истечении приблизительно тридцати минут газообразный хлор вытесняли азотом. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и разбавляли 100

71

мл воды. Желаемое названное соединение выделяли перекристаллизацией, получая твердое вещество белого цвета. Это твердое вещество очищали перекристаллизацией из 90 мл воды с последующей перекристаллизацией из 250 мл бензола, содержащего 10 мл ацетона, получая 4,8 г желаемого названного соединения.

Выход: 16 %.

Подготовка 14

2-Хлор-3-гидроксibenзойная кислота

Газообразный хлор (10,3 г; 147 ммоль) медленно пробулькивали через холодный раствор 20 г (145 ммоль) 3-гидроксibenзойной кислоты в 100 мл метанола в атмосфере азота, поддерживая температуру ниже -60 °C. Приблизительно через тридцать минут газообразный хлор вытесняли азотом, реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и разбавляли 100 мл воды. Желаемое названное в заголовке соединение выделяли перекристаллизацией, получая белое твердое вещество. Это твердое вещество очищали перекристаллизацией из 50 мл воды с последующей перекристаллизацией из 130 мл бензола, содержащего 10 мл ацетона, получая желаемое названное в заголовке соединение.

Подготовка 15

А. 2-Метил-3-метоксibenзоата метиловый эфир

Суспензию 306 мг (2,00 ммоль) поименованного соединения Подготовки 9В, 1,06 мл (20,0 ммоль) метилиодида и 1,38 г (10,0 ммоль) карбоната калия в 8 мл ацетона кипятили с обратным холодильником в течение приблизительно 3 часов. Так как реакция не прошла до конца, к реакционной смеси дополнительно добавляли 2 мл (37,7 ммоль) метилиодида, 2 г (14,5 ммоль) карбоната калия и 10 мл ацетона. После кипячения смеси с обратным холодильником в течение приблизительно шестнадцати часов смесь фильтровали. Фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток растворяли в этилацетате, промывали водой и затем упаривали досуха при пониженном давлении, получая 188 мг материала, который содержал 88 % желаемого продукта.

Б. 2-Метил-3-метокси бензойная кислота

Раствор 116 кг (4,86 ммоль) гидроксида лития в 1 мл воды добавляли к раствору 175 кг (0,97 ммоль) поименованного соединения Подготовки 15А в 3 мл тетрагидрофурана. образовавшуюся реакционную смесь интенсивно перемешивали. По завершении реакции, по данным ТСХ, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток повторно растворяли в 10 мл гексана, 25 мл воды и 3 мл 1н гидроксида натрия. Образовавшиеся слои разделяли, вод-

72

ный слой разбавляли этилацетатом и затем подкисляли до рН 1, используя 1М соляную кислоту. Образовавшиеся слои разделяли и этилацетатный слой промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении, получая 73 мг желаемого поименованного в заголовке соединения.

Подготовка 16

А. 2-Бутил-3-метокси-N-фенилбензамид

Желаемое поименованное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, де-

339

тально описанной в Подготовке 9Б, используя 11,95 мл 1,51 М н-бутиллития в гексане (18,04 ммол), 1,95 г (6,95 ммол) поименованного соединения Подготовки 9А, 2,19 г (18,89 ммол) TMEDA и 1,60 г (9,45 ммол) бутилиодида в 30 мл безводного тетрагидрофурана. Полученный неочищенный материал очищали, используя радиальную хроматографию (4мм пластинам элюирующий раствор - 15 % этилацетат в гексане), получая 83 мг прозрачного, бесцветного масла.

Выход: 3,5 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0,89 (t, J=7,27 Гц, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,92 (d, J=7,98 Гц, 1H), 7,00 (d, J=7,36 Гц, 1H), 7,11-7,22 (m, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,59 (m, 2H).

ИК (CHCl_3): 3691, 3619, 3424, 3024, 3010, 2963, 2574, 1677, 1602, 1580, 1517, 1459, 1437, 1315, 1265, 1177, 1055, 877 cm^{-1} .

Масс-спектр (FD): m/e 283 (M^+ , 100).

Б. 2-Бутил-3-гидроксibenзойная кислота

Желаемое поименованное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 10Б, используя 80 мг (0,28 ммол) поименованного соединения Подготовки 16А в 2 мл 5 н соляной кислоты и 2 мл 30 % бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте, получая 44 мг неочищенного материала, который использовали без дальнейшей очистки.

Выход: 60% (по данным ^1H ЯМР).

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,96 (t, J=8,09 Гц, 3H), 1,44 (m 2H), 1,59 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 6,99 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,15 (t, J=7,77 Гц, 1H), 7,59 (d, J=6,85 Гц, 1H).

Подготовка 17

А. 3-Метокси-2-пропил-N-фенилбензамид

Желаемое поименованное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 9Б, используя 2,5 г (11,0 ммол) поименованного соединения Подготовки 9А, 2,81 г (24,2 ммол) TMEDA, 15,23 мл (23,13 ммол) н-бутиллития и 1,33 г (11,0 ммол) аллилбро-

73

кида в 30 мл тетрагидрофурана, получая 2,5 г неочищенного материала. Этот материал растворяли в 30 мл абсолютного этанола в присутствии 0,5 г 10% палладия на угле, после чего смесь реагировала в атмосфере водорода в течение приблизительно двенадцати часов. Смесь затем фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая оранжевое масло. Это масло очищали, используя радиальную хроматографию (6 мм пластина; элюирующий раствор - 10 % этилацетат в гексане), получая 438 мг белок пены.

Выход: 15 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0,94 (t, J=7,35 Гц, 3H), 1,62 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,92 (d, J=8,06 Гц, 1H), 7,00 (d, J=7,39 Гц, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,69 (br.s, 1H).

Б. 3-Гидрокси-2-пропилбензойная кислота

Желаемое поименованное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 10Б, используя 438 мг (1,62 ммол) поименованного соединения Подготовки 17А в 7 мл 5 н соляной кислоты и 7 мл 30 % бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте, получая твердое вещество рыжевато-коричневой окраски. Это твердое вещество очищали перекристаллизацией из горячего толуола, получая 84 мг твердого вещества рыжевато-коричневой окраски.

Выход: 29 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,01 (t, J=7,33 Гц, 3H), 1,63 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 6,98 (d, J=7,97 Гц, 1H), 7,14 (t, J=7,86 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,28 Гц, 1H).

ИК (KBr): 3383, 3047, 2962, 2872, 2641, 1698, 1458, 1412, 1341, 1296, 1278, 1223, 1174, 1086, 929, 815, 752 cm^{-1} .

Масс-спектр (FD): m/e 180 (M^+ , 100).

Подготовка 18

А. 2-Изопропирил-3-метоксибензонитрил

К смеси 2,76 г (0,115 мол) магния в 75 мл диэтилового эфира медленно добавляли 24,31 г (0,143 мол) изопропилиодида. Образовавшейся реакционной смеси позволяли реагировать до тех пор, пока весь магний не был использован. Затем в течение девяноста минут к смеси добавляли раствор 15,0 г (0,92 мол) 2,3-диметоксибензонитрила в 75 мл диэтилового эфира. Образовавшаяся реакционная смесь реагировала в течение ночи при комнатной температуре, после чего ее кипятили с обратным холодильником в течение четырех часов. Полученную реакционную смесь затем охлаждали до 0 °С, и верхний слой декантировали в насыщенный хлорид аммония во льду. Образовавшиеся слои отделяли и органический слой промывали последовательно разбавленным раствором гидроксида натрия, водой и разбавленным раствором соляной кислоты, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали, получая оранже-

74

вое масло, это масло перегоняли при пониженном давлении (5 дюймовая *videux* колонка; 0,2мм Hg), получая 6,25 г оранжевого масла.

Выход: 39 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,37 (d, J=6,47 Гц, 6H), 3,55 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 7,04 (d, J=7,79 Гц, 1H), 7,18 (m, 2H).

ИК (CHCl_3): 3690, 3617, 3019, 2965, 2939, 2841, 2228, 1577, 1470, 1457, 1440, 1387, 1363, 1265, 1100, 1070, 1045, 878 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 175 (M^+ , 100).

Б. 3-Гидрокси-2-изопропилбензойная кислота

Желаемое поименованное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, де-

339

тально описанной в Подготовке 10Б, используя 330 мг (1,88 ммол) поименованного соединения Подготовки 18А в 2 мл 5 н соляной кислоты и 30 % бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (2мм пластина; элюирующий раствор - 3 % метанол в метилхлориде, содержащем 1 % уксусную кислоту), получая 125 мг твердого вещества розового цвета.

Выход: 37 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,40 (d, $J=6,92$ Гц, 6H), 3,62 (m, 1H), 6,83 (d, $J=7,86$ Гц, 1H), 7,06 (t, $J=7,89$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=7,55$ Гц, 1H).

ИК (CHCl_3): 3599, 3025, 2965, 2876, 1695, 1603, 1584, 1466, 1454, 1404, 1360, 1275, 1234, 1166, 1148, 1086, 1057, 926 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 180 (M^+ , 100).

Анализ для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$:

Расчет: C, 66,65; H, 6,71;

Обнаружено: C, 66,53; H, 6,84.

Подготовка 19

3-Метилизоникотиновая кислота

К горячему раствору (155 °C) 10,7 г (0,1 мол) 3,4-лутидина в 100 мл дифенилового эфира добавляли порциями 18 г (0,16 мол) диоксида селена. По прошествии приблизительно 20 минут, реакционную смесь нагревали до 185 °C и реакцию проводили в течение примерно тридцати минут. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали. Фильтрат экстрагировали хлороформом и хлороформные экстракты затем концентрировали при пониженном давлении, получая 6,0 г твердого вещества бледно-коричневой окраски.

Выход: 44 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,43 (s, 3H), 7,61 (d, $J=4,98$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J=4,99$ Гц, 1H), 8,53 (s, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 17,91, 123,21, 132,81, 138,15, 148,12, 152,71, 167,89 ppm.

ИК (KBr): 3425, 2418, 1724, 1606, 1445, 1387,

75

1303, 1278, 1235, 1100, 1072, 850 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 138 (M^+ , 100).

Подготовка 20

5-Хинолинкарбоновая кислота

К раствору, содержащему 15 г (0,1 мол) м-аминобензойной кислоты, 27 г (0,13 мол) м-нитробензолсульфоната и 25 г (0,4 мол) глицерина, добавляли 125 г 70 % серной кислоты. Полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником приблизительно 2,5 часа, разбавляли 125 мл воды, подщелоченной до pH 9 с помощью гидроксида аммония, перемешивали в течение ночи с 5 г угля и затем фильтровали. Фильтрат кипятили с 5 г угля, фильтровали, охлаждали до 50 °C, подкисляли до pH 5 с помощью ледяной уксусной кислоты (15 мл) и фильтровали, получая коричневое твердое вещество. Это твердое вещество кипятили

в 300 мл воды, содержащей 10 мл уксусной кислоты, и фильтровали в горячем состоянии, получая неочищенный материал. Этот материал очищали, используя перекристаллизацию из кипящей уксусной кислоты, получая 6,1 г твердого вещества бледно-коричневой окраски.

Выход: 32 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,62 (m, 1H), 7,81 (t, $J=7,82$ Гц, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,93 (d, $J=3,79$ Гц, 1H), 9,24 (d, $J=8,58$ Гц, 1H)

ИК (KBr): 2772, 2431, 1906, 1708, 1610, 1589, 1507, 1363, 1323, 1269, 1235, 1211, 1141, 1076, 1034, 999, 866, 807 cm^{-1} .

Масс-спектр (FD): m/e 173 (M^+ , 100).

Подготовка 21

1,2,3,4-Тетрагидро-5-хинолинкарбоновая кислота

Раствор, содержащий 1,03 г (5,95 ммол) соединения Подготовки 20, 1,87 г (29,77 ммол) формата аммония в 100 мл этанола, продували азотом в течение 10 минут. К этому раствору добавляли 0,5 г палладиевой черни и полученную реакционную смесь нагрели до 65 °C. После приблизительно трех часов реакционную смесь фильтровали; полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток распределяли между водой (pH=4) и раствором 10 % изопропанола в хлороформе. Образовавшиеся слои разделяли и органический слой промывали водой (pH=4), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный материал. Этот материал очищали, используя радиальную хроматографию (2мм пластина; элюирующий раствор - 5-10 % градиент метанола в метилхлориде, содержащем 1 % уксусную кислоту), получая 87 мг твердого вещества рыжевато-коричневой окраски.

Выход: 8 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,04 (m, 2H), 2,16 (t, 2H),

339

76

2,40 (m, 2H), 5,81 (d, $J=8,05$ Гц, 1H), 6,09 (t, $J=7,78$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J=7,96$ Гц, 1H).

ИК (KBr): 3296, 2965, 2929, 1691, 1597, 1474, 1461, 1443, 1350, 1305, 1279, 1236, 1184, 1159, Ное, 1073, 1022, 627 cm^{-1} .

Масс-спектр (FD): m/e 177 (M^+ , 100).

Анализ для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$:

Расчет: C, 67,78; H, 6,26; N, 7,90;

Обнаружено: C, 67,96; H, 6,10; N, 7,88.

Подготовка 22

А. 3-Амино-2-метилбензоата метиловый эфир

Раствор 10 г (66,2 ммол) 3-амино-2-метилбензойной кислоты и 20 г п-толуолсульфоновой кислоты моногидрата в 400 мл метанола кипятили с обратным холодильником в течение ночи и затем разбавляли смесью этилацетата и 1 М карбоната калия. Образовавшиеся слои

охлаждали и разделяли. Органический слой промывали последовательно 1М карбонатом калия и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая 9,23 г оранжевого масла.

Выход: 85 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,34 (s, 3H), 3,73 (br.s, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,81 (d, $J=7,96$ Гц, 1H), 7,05 (t, $J=7,78$ Гц, 1H), 7,19-7,30 (m, 1H).

ИК (CHCl_3): 3406. 3027. 3012. 2978. 2953. 1718. 1621. 1467, 1435, 1315, 1301, 1265, 1196, 1159, 1108, 1066, 1045, 810 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 165 (M^+ , 100).

Б. 3-N-(Метилсульфонил)амино-2-метилбензоата метиловый эфир

К холодному раствору (0 °C) 1,07 г (6,48 ммол) поименованного соединения Подготовки 22А в 50 мл безводного метиленхлорида добавляли 1,18 г (6,80 ммол) метилсульфонового ангидрида. Полученная реакционная смесь реагировала в течение ночи при комнатной температуре, после чего ее разбавляли 100 мл метиленхлорида, промывали дважды раствором бикарбоната натрия, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали, перерастворили в гексане и затем опять концентрировали до получения остатка. Этот остаток трижды растирали в гексане, после чего упаривали досуха при пониженном давлении, получая 1,46 г твердого вещества розового цвета. Это твердое вещество затем перекристаллизовывали, используя 20 мл смеси 30 % гексан/50% этилацетат/20 % метанол.

77

Выход: 57 %.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,25-2,45 (m, 4,5H) 2,97 (s, 1,5H), 3,80 (s, 3H), 7,23-7,63 (m, 3H), 9,24 (s, 1H).

ИК (KBr): 3900-2400 (br), 3298, 1713, 1466, 1320, 1290, 1265, 1248, 1210, 1183, 1156, 1047, 971, 964, 752, 563, 519 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 243 (M^+ , 100).

Анализ для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$:

Расчет: C, 49,37; H, 5,39; N, 5,76;

Обнаружено: C, 49,15; H, 5,54; N, 5,80.

В. 3-N-(Метилсульфонил)амино-2-метилбензойная кислота

Желаемое поименованное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 15Б, используя 400 мг (1,64 ммол) соединения, поименованного в заголовке Подготовки 22Б и 118 мг (4,93 ммол) гидроксида лития в 20 мл тетрагидрофурана и 8 мл воды, получая 206 мг белого твердого вещества.

Выход: 55 %.

^1H ЯМР (DMCO-d_6): δ 2,43 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 7,26 (t, $J=7,87$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=7,79$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=7,17$ Гц, 1H).

ИК (KBr): 3800-2200 (br), 3252, 1685, 1404, 1334, 1309, 1277, 1149, 982, 965, 914, 780, 763, 748, 632, 518, 498 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 243 (M^+ , 100).

Подготовка 23

А. 3-метокси-N-фенилбензамид

Раствор 13,4 мл (147 ммол) анилина в 30,7 мл триэтиламина медленно добавляли к раствору, содержащему 25,1 г (147 ммол) 3-метоксибензоилхлорида в метиленхлориде. Полученная реакционная смесь реагировала в течение приблизительно тридцати минут, после чего ее разбавляли 1 н бикарбонатом натрия. Образовавшиеся слои разделяли и органический слой промывали последовательно водой, 1 М гидроксидом натрия и затем соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении, получая 31,6 г беловатого твердого вещества.

Выход: 95 %.

Б. 3-Метокси-2-метил-N-фенилбензамид

К холодному раствору (-70 °C) 4,54 г (20 ммол) соединения поименованного в заголовке Подготовки 23А и 5.11 г (44 ммол) TMEDA в 70 мл безводного тетрагидрофурана добавляли 26,9 мл раствора 1,56 М н-бутиллития в гексане. Полученную реакционную смесь нагревали до -15 °C и перемешивали в течение приблизительно 45 минут, получая желтую суспензию. Суспензию затем повторно охлаждали до -70 °C и к ней добавляли 2,89 г (20 ммол) метилиодида, в результате чего форми-

339

78

ровался белый осадок. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, реакцию останавливали, добавляя насыщенный хлорид аммония, и содержимое реакционной смеси разбавляли диэтиловым эфиром. Образовавшиеся слои разделяли и органическую фазу промывали последовательно насыщенным хлоридом аммония, водой, насыщенным бикарбонатом натрия и соевым раствором. Органические экстракты затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая белое твердое вещество, которое очищали перекристаллизацией из раствора гексана/этилацетат в отношении 2:1, получая 4,00 г игольчатых кристаллов.

Выход: 99 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,36 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 6,90-7,70 (m, 8H).

ИК (CHCl_3): 3424, 3013, 2963, 2943, 2840, 1678, 1597, 1585, 1519, 1463, 1438, 1383, 1321, 1264, 1240, 1178, 1083, 1069 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 241 (M^+ , 100).

Анализ для $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$:

Расчет: C, 74,67; H, 6,27; N, 5,80;

Обнаружено: C, 74,65; H, 6,29; N, 5,82.

В. 2-Метил-3-гидроксибензойная кислота

Смесь 1,21 г (5,00 ммол) поименованного соединения Подготовки 23Б, 35 мл 5 н соляной кислоты и 20 мл 30 % раствора бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляли, добавляя 100 мл этилацетата и 100 кл воды. Образовавшиеся слои разделяли и органический слой промывали один раз водой и затем его pH подвели к 11, используя 0,5 н раствор гидроксида натрия. Образовавшиеся слои разделяли и pH водного слоя подвели к 1, используя 5 н соляную кислоту. Желаемое соединение затем экстрагировали из этого водного слоя с использованием этилацетата. Этилацетатные экстракты затем промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали до получения остатка, который после двух упариваний из гексана давал 750 мг белого твердого вещества.

Выход: 98 %.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,26 (s, 3H), 6,98 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,02 (t, $J=7,69$ Гц, m), 7,15 (d, $J=7,37$ Гц, 1H), 9,55 (br.s, 1H).

ИК (CHCl_3): 3600-2100 (br), 3602, 2983, 1696, 1588, 1462, 1406, 1338, 1279, 1174, 1154, 1075, 1038, 920, 892, 854, 816 cm^{-1}

79

Масс-спектр (FD): m/e 152 (M^+ , 100).

Анализ для $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$

Расчет: C, 63,15; H, 5,30;

Обнаружено: C, 63,18; H, 5,21.

Альтернативная подготовка для получения
2-Метил-3-гидроксibenзойной кислоты

К холодной суспензии (0 °C) 0,54 г (3,3 ммол) 2-метил-3-аминобензойной кислоты в 5 мл воды, содержащей 0,65 мл концентрированной серной кислоты, добавляли 0,25 г (3,6 ммол) твердого нитрита натрия. По истечении приблизительно 15 минут реакционную смесь выливали в 20 мл теплой воды, содержащей 4 мл концентрированной серной кислоты. Образовавшуюся реакционную смесь медленно нагревали до 90 °C, в результате чего выделялся газ. После окончания выделения газа раствор охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали 0,5 н соляной кислотой, высушивали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали посредством быстрой фильтрации через силикагель (элюирующий раствор - 5 % метанол в метилхлориде), получая 350 мг белого твердого вещества (т.п. 137-138°C).

Выход: 69 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,18 (br.s, 1H), 7,42 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,13 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,46 (s, 3H).

Анализ для $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$:

Расчет: C, 63,15 ; H, 5,29;

Обнаружено: C, 63,32 ; H, 5,36.

Подготовка 24

A. N-(т-бутил)-2-метилбензамид

К холодному раствору (0 °C) 139,2 г (0,9 мол) хлорида о-толуоила в 1200 мл метилхлорида при 25 °C в атмосфере азота медленно добавляли 180,0 г (1,8 мол) триэтиламина с последующим добавлением по каплям раствора, содержащего 73,14 г (1,0 мол) т-бутиламина в 200 мл метилхлорида. Образовавшуюся реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли реагировать в течение 2,5 часов. После этого реакционную смесь разбавляли с помощью 1800 мл воды. Образовавшиеся органические и водные слои разделяли и органический слой промывали последовательно 2 н гидроксидом натрия, 1,0 н соляной кислотой и соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и затем упаривали досуха при пониженном давлении, получая 167,6 г желаемого поименованного соединения в виде беловатого твердого вещества (т.п. 77-78 °C).

Выход: 97%

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,41 (s, 9H), 2,41 (s, 3H), 5,54 (br.s, 1H), 7,13-7,30 (m, 4H).

ИК (CHCl_3): 3430, 3011, 2971, 2932, 1661,

339

80

1510, 1484, 1452, 1393, 1366, 1304, 1216, 876 cm^{-1} .

Масс-спектр (FD): m/e 191 (M^+), 191 (100).

Анализ для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$:

Расчет: C, 75,35; H, 8,76; N, 7,32;

Обнаружено: C, 75,10; H, 9,11; N, 7,20.

B. S-N-т-Бутил-2-(3-(N-бензилоксикарбонил)амино-2-оксо-4-фенилбутил) бензамид

К раствору 7,0 г (36,5 ммол) поименованного соединения Подготовки 24А в 200 мл безводного тетрагидрофурана из шприца добавляли 12,1 мл (80,3 ммол) N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина (TMEDA). Образовавшийся раствор охлаждали до -78 °C, после чего к нему по каплям из шприца добавляли 55,9 мл в-бутиллития, поддерживая температуру реакционной смеси ниже -60 °C. Образовавшийся реакционный раствор затем перемешивали в течение приблизительно 1 часа при -78°C, прежде чем добавить, используя cannula, раствор, содержащий 5,00 г (14,6 ммол) S-N-метокси-N-метил-2-(N-бензилоксикарбонил)амино-3-фенилпропанамид в 50 мл безводного тетрагидрофурана, поддерживая температуру реакционной смеси ниже -65 °C. Образовавшуюся реакционную смесь нагревали до -20 °C, реакцию останавливали, используя 20 мл насыщенного хлорида аммония и затем разводили 200 мл диэтилового эфира. Органические и водные слои разделяли и органический слой промывали последовательно водой, 0,2 н однозамещенным сульфатом натрия и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении.

лении, получая бесцветное масло. Это масло очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 25 % этилацетат в метиленхлориде), получая 6,08 г бесцветной пены.

Выход: 88%.

$[\alpha]_D -289,26^\circ$ (с=0,12, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,38 (s, 9H), 2,99 (dd, J=15; 6 Гц, 1H), 3,24 (dd, J=15; 6 Гц, 1H), 3,89 (d, J=18 Гц, 1H), 4,16 (d, J=18 Гц, 1H), 4,72 (dd, J=15, 6 Гц, 1H), 5,00-5,09 (m, 2H), 5,56 (d, J=6 Гц, 1H), 5,93 (br.s, 1H), 7,03-7,40 (m, 14H).

ИК (CHCl_3): 3431, 3027, 3012, 2973, 1713, 1658, 1511, 1454, 1383, 1366, 1307, 1231, 1046 cm^{-1}

Масс-спектр (FD) m/e 472 (M^+), 218 (100).

Анализ для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$:

Расчет: C, 73,70; H, 6,82; N, 5,93;

Обнаружено: C, 73,41; H, 6,98; N, 5,83.

В. [2R-(2R*, 3S*)-N-т-Бутил-2-(3-(N-бензилоксикарбонил)амино-2-гидрокси-4-фенилбутил)бензамид]

К раствору 6,96 г (14,7 ммол) поименованного

81

соединения Подготовки 24Б в 200 мл абсолютного этанола в атмосфере азота добавляли 2,78 г (73,5 ммол) боргидрида натрия. По завершении реакции, по данным тонкослойной хроматографии (ТСХ), реакционную смесь разбавляли 200 мл этилацетата и реакцию останавливали, добавляя по каплям 210 мл насыщенного хлорида аммония. Органический и водный слой затем разделяли и органический слой промывали последовательно 1 н соляной кислотой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха при пониженном давлении, получая 6,4 г бесцветного масла. Это масло очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 2-10% градиент метиленхлорида в этилацетате), получая 5,12 г поименованного соединения.

Выход: 74 %.

$[\alpha]_D +10,38^\circ$ (с=0,10, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,40 (s, 9H), 2,79 (dd, J=12,3 Гц, 1H), 2,90-2,98 (m, 2H), 3,04 (dd, J=12, 3 Гц, 1H), 3,70-3,81 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,96-5,08 (m, 2H), 5,10 (d, J=9 Гц, 1H), 5,88 (d, J=6 Гц, 1H), 5,93 (s, 1H), 7,13-7,42 (m, 14H).

ИК (CHCl_3): 3431, 3028, 3012, 2971, 1773, 1643, 1515, 1454, 1367, 1229, 1028 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 475 (M^+), 475 (100).

Анализ для $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$:

Расчет: C, 73,39; H, 7,22; N, 5,99;

Обнаружено: C, 73,12; H, 7,48; N, 5,62.

Г. [2R-(2R*, 3S*)]-N-т-Бутил-2-(3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутил)бензамид

Готовили суспензию, содержащую 41,0 г (120 ммол) поименованного соединения Подготовки 24В и 500 мг 10 % палладия на угле в 150 мл абсолютного этанола. Эту суспензию встряхивали в атмосфере

водорода под давлением в 60 psi в аппарате Парра. Катализатор - 10 % палладий, на угле удаляли фильтрованием. Фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении, получая 31,1 г светло-желтой пены. Это соединение использовали без дальнейшей очистки.

Выход: 96 %.

$[\alpha]_D +34,68^\circ$ (с=1,0, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,46 (s, 9H), 2,71 (dd, J=13,7; 9,5 Гц, 1H), 2,84 (dd, J=13,3; 2,51 Гц, 1H), 2,95-3,06 (m, 2H), 3,23-3,29 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,19-7,37 (m, 12H).

ИК (CHCl_3): 3440, 3352, 3007, 2970, 2934, 1643, 1516, 1454, 1367, 1213 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 341 (M^+), 341 (100).

Подготовка 25

А. 2R-2-N(т-Бутоксикарбонил)амино-3-нафт-2-илтиопропановая кислота

К раствору 2,14 г (13,4 ммол) 2-нафталинтиола в 40 мл безводного тетрагидрофурана при комнат-

339

82

ной температуре добавляли суспензию 0,54 г (13,5 ммол) гидрида натрия в минеральном масле. По истечении приблизительно 15 минут к смеси добавляли по каплям раствор 2,5 г (13,4 ммол) S-N(т-бутоксикарбонил)-серин-блуктона в 30 мл тетрагидрофурана. Смесь реагировала в течение приблизительно одного часа, после чего ее концентрировали при пониженном давлении, получая липкое твердое вещество. Его очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 1% метанол в этилацетате), получая 4,35 г белого твердого вещества.

Выход: 94 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 10,25 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 1,78 (m, 3H), 7,46 (m, 3H), 5,39 (d, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Б. 2R-N(Метокси)-N(метил)[2-N(т-бутоксикарбонил)амино-3-нафт-2-илтио]пропанамид

К холодному раствору (0 °C), содержащему 4,3 г (12,4 ммол) поименованного промежуточного соединения Подготовки 25А, 1,58 г (16,15 ммол) N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида, 2,18 г (16,15 ммол) 1-гидроксibenзотриазола моногидрата (НОВТ* H_2O), 2,24 мл (16,15 ммол) триэтиламина и 2,73 мл (24,86 ммол) N-метилморфолина в 100 мл метиленхлорида, добавляли 2,62 г (13,67 ммол) 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (EDC). Образовавшейся реакционной смеси позволяли реагировать при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 100 мл гексана, промывали последовательно 200 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 200 мл солевого раствора. Образовавшиеся слои разделяли и органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем

упаривали при пониженном давлении, получая прозрачное желтое масло.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,90 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,49 (m, 3H), 5,41 (d, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,18-3,46 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Масс-спектр (FD): m/e 391 (M^+), 390 (100).

В. 3R-N(т-Бутил)-2-[2'-оксо-3'-N(т-бутоксикарбонил)амино-4'-нафт-2-илтио]бутилбензамид

К холодному раствору (-78°C), содержащему 8,60 г (45 ммол) поименованного соединения Подготовки 24А и 14,2 мл (95 ммол) TMEDA в 100 мл безводного тетрагидрофурана, в атмосфере инерт-

83

ного газа медленно добавляли 111 мл (95 ммол) 0,85 М раствора в-бутиллития в гексане, используя шприц. За внутренней температурой реакционного сосуда следили в течение добавления в-бутиллития, обеспечивая не превышение -57°C . После проведения реакции в течение приблизительно одного часа при -78°C , к реакционной смеси по каплям добавляли раствор 7,90 г (20 ммол) поименованного промежуточного соединения Подготовки 2Б в 80 мл тетрагидрофурана. По окончании добавления реакционную смесь нагревали до -20°C , после чего реакцию останавливали добавлением насыщенного раствора хлорида аммония. Полученную смесь затем разбавляли 600 мл диэтилового эфира. Образовавшиеся слои разделяли и органический слой промывали последовательно 1 М раствором бисульфата натрия и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении, получая желтое масло. Это масло очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 10-50 % градиент этилацетата в гексане), получая 8,5 г желаемого поименованного промежуточного соединения.

Выход: (82 %).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,90 (s, 1H), 7,79 (t, 3H), 7,48 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 5,94 (br. s, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,24 (d, $J=17$ Гц, 1H), 3,86 (d, $J=17$ Гц, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,39 (s, 9H).

Масс-спектр (FD): m/e 521 (M^+), 521 (100).

Г. [(2R-(2R*, 3R*))]-N(т-Бутил)-2-[2'-гидрокси-3'-N-(т-бутоксикарбонил)амино-4'-нафт-2-илтио]бутилбензамид

К раствору 3,49 г (6,7 ммол) поименованного промежуточного соединения Подготовки 25В в 150 мл абсолютного этанола добавляли 0,51 г (13 ммол) боргидрида натрия и образовавшейся реакционной смеси позволяли реагировать в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C , реакцию останавливали добавлением насыщенного раствора хлорида аммония и

339

реакционную смесь разбавляли 550 мл метил-хлорида. Образовавшиеся слои разделяли и органический слой промывали последовательно 1 н соляной кислотой, 2 н гидроксидом натрия и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем упаривали при пониженном давлении, получая бесцветную пену. Эту пену очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 10-25 % градиент гексана в этилацетате), получая 2,78 г желаемого поименованного промежуточного соединения.

Выход: 78 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,84 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,41 (m, 3H), 7,29 (t, 2H), 7,16 (t, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,32 (d, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,83 (m, 2H),

84

1,40 (s, 9H).

Масс-спектр (FD): m/e 523 (M^+), 522 (100).

Анализ для $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

Расчет: C, 68,94; H, 7,33; N, 5,36;

Обнаружено: C, 68,65; H, 7,34; N, 5,15.

Д. [(2R-(2R*, 3R*))]-N(т-Бутил)-2-[2'-гидрокси-3'-амино-4'-нафт-2-илтио]бутилбензамид

К холодному раствору (0°C) 2,89 г (5,53 ммол) поименованного промежуточного соединения Подготовки 25Г в 100 мл метилхлорида добавляли 18 мл трифторуксусной кислоты. Образовавшейся реакционной смеси позволяли реагировать в течение приблизительно одного часа. Реакционную смесь затем упаривали при пониженном давлении, получая пек. Ее суспензировали в толуоле и упаривали при пониженном давлении, получая пену, которую затем очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 5 % метанол в метилхлориде), получая 1,71 г белой пены.

Выход: 74%.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,75-7,85 (m, 4H), 7,24-7,51 (m, 7H), 6,06 (s, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Масс-спектр (FD): m/e 423 (M^+), 422 (100).

Подготовка 26

А. N-т-Бутил-2-метил-1-нафтиламид

Желаемое поименованное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 24А. Неочищенный материал очищали перекристаллизацией из гексана/этилацетата, получая 20,99 г бесцветных игольчатых кристаллов (т.п. $124-126^\circ\text{C}$).

Выход: 68 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,54 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 5,50-5,65 (br.s, 1H), 7,23-7,54 (m, 3H), 7,74 (d, $J=10$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J=10$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J=10$ Гц, 1H).

ИК (CHCl_3): 3424, 3010, 2969, 1660, 1512, 1503, 1454, 1366, 1291, 1263, 1221 cm^{-1} .

Масс-спектр (FD): m/e 241 (M^+), 241 (100).

Анализ для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$:

Расчет: C, 79,63; H, 7,94; N, 5,80;

Обнаружено: С, 79,90; К, 8,11; N, 5,76.

Б. S-N-т-Бутил-2-(3-(N-бензилоксикарбонил)амино-4-фенил-2-оксобутил)-1-нафтиламид

Желаемое поименованное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 24А. Остаток очищали, используя (флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 10-30 % градиент этилацетата в гексане), получая 7,43 г бесцветной пены.

Выход: 86 %.

$[\alpha]_D -6,86^\circ$ (с=0,10, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): 1,45 (s, 9H), 3,03 (dd, J=15, 8 Гц, 1H), 3,18 (dd, J=15, 5 Гц, 1H), 3,91 (d, J=16 Гц,

85

1H), 4,04 (d, J= 16 Гц, 1H), 4,70-4,80 (m, 1H), 4,94-5,06 (m, 2H), 5,41 (d, J=8 Гц, 1H), 6,12-6,20 (br.s, 1H), 7,10-7,38 (m, 11H), 7,42-7,58 (m, 2H), 7,76-7,85 (m, 2H), 7,93 (s, J=9 Гц, 1H).

ИК (CHCl_3): 3420, 3029, 3012, 2970, 1713, 1658, 1505, 1455, 1367, 1232, 1045 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 522 (M^+), 522 (100).

Анализ для $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$

Расчет: С, 75,84; Н, 6,56; N, 5,36;

Обнаружено: С, 75,56; Н, 6,74; N, 5,17.

В. [2R-(2R*, 3S*)]-N-т-Бутил-2-(3-(N-бензилоксикарбонил)амино-3-фенилметил-2-гидроксипропил)-1-нафтиламид

Желаемое поименованное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 24В. Материал очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 2-10 % градиент этилацетата в метилхлориде), получая 5,50 г бесцветной пены.

Выход: 74 %.

$[\alpha]_D +11,85^\circ$ (с=0,20, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,54 (s, 9H), 2,85-3,15 (m, 4H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,00-4,13 (m, 2H), 4,90-5,34 (m, 3H), 5,85- 5,95 (m, 1H), 7,05-7,60 (m, 15H), 7,81 (d, J=9 Гц, 2H), 7,91 (d, 9 Гц, 2H).

ИК (CRCl_3): 3420, 3012, 2970, 1713, 1643, 3.515, 1454, 1367, 1219, 1209, 1028 cm^{-1} .

Масс-спектр (FD): m/e 524 (M^+), 524 (100).

Анализ для $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$:

Расчет: С, 75,55; Н, 6,92; N, 5,34;

Обнаружено: С, 75,41; Н, 7,16; N, 5,14.

Г. [2R-(2R*, 3S*)]-N-т-Бутил-2-(3-амино-2-гидроксипропил)-1- нафтиламид

Желаемое поименованное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 24Г. Неочищенный фильтрат концентрировали, получая 1,30 г бесцветной пены, которую использовали без какой-либо дальнейшей очистки. Выход: 92 %.

Подготовка 27

А. 2-Иод-4-гидроксиметилтолуол

К раствору 5,0 г (19,1 ммол) 2-иод-3-метилбензойной кислоты в 50 кл безводного тетрагидрофурана медленно добавляли 22 мл 1 М раствора барана в тетрагидрофуране. Реакция протекала в течение приблизительно девяноста минут, после чего ее останавливали добавлением этанола, вызывающим выделение газообразного водорода. Смесь разбавляли этилацетатом. Образовавшиеся слои разделяли и органический слой промывали последовательно бикарбонатом натрия и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и кристаллизовали из смеси гексан/этилацетат, получая 120 мг желаемого поименованного соединения.

339

86

В. 2-Метил-5-гидроксиметилбензойная кислота

Смесь 142 кг (5,92 ммол) гидроксида лития и 249 кг (1,48 ммол) поименованного соединения Подготовки 27А в смеси тетрагидрофуран/вода в отношении 3:1 реагировала в течение приблизительно двадцати четырех часов. По окончании реакции, по данным ТСХ, реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и подкисляли 1 н соляной кислотой. Смесь разбавляли этилацетатом и образовавшиеся слои разделяли. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха, получая 70 мг желаемого поименованного в заголовке соединения.

Подготовка 28

2-Метил-3-метиламинобензойная кислота

К раствору 500 мг (2,5 ммол) метилового эфира 2-метил-3-аминобензоата в 5 мл диметилформамида добавляли 387 мг (2,7 ммол) йодистого метила и 700 мг (5,4 ммол) диизопропилэтиламина. Реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение приблизительно двух часов и затем выливали в 10 мл 1 н гидроксида калия. По истечении приблизительно шестнадцати часов смесь подкисляли 2 н соляной кислотой до pH 6. Желаемое названное в заголовке соединение экстрагировали в этилацетат, высушивали и упаривали досуха при пониженном давлении, получая 343 мг белого твердого вещества (т.п. 165-167 °С).

Выход: 84 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 12,52 (br.s, 1H), 7,38 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,25 (t, J=9 Гц, 1H), 6,93 (d, J=7,8 Гц, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Анализ для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$:

Расчет: С, 65,44; Н, 6,71; N, 8,48;

Обнаружено: С, 65,62; Н, 6,84; N, 8,26.

Подготовка 29

А. 2-Метил-5-амнобензойная кислота

Желаемое названное в заголовке соединение получали, восстанавливая 2-метил-5-нитробензойную кислоту, используя смесь олова с соляной кислотой (т.п. 142-144 °C).

Выход: 75 %

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,67 (br.s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,82 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

Анализ для C₈H₉NO₂:

Расчет: C, 63,57; H, 6,00; N, 9,27;

87

Обнаружено: C, 63,81; H, 6,24; N, 9,06.

Б. 2-Метил-5-гидроксibenзойная кислота

Желаемое поименованное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Альтернативной Подготовке 23В, используя соединение Подготовки 29А.

Выход: 65 % (т.п. 136-139 °C).

¹H ЯМР (DMSO): δ 12,77 (br.s, 1H), 9,46 (b.s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,12 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,1 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H).

Анализ для C₈H₈O₃:

Расчет: C, 63,15; H, 5,29;

Обнаружено: C, 63,27; H, 5,22.

Подготовка 30

А. 5-Цианизохинолин

К холодному раствору (0 °C) 10,0 г (61,4 ммол) 5-амино-изохинолина в 288 мл 1,5 н соляной кислоты добавляли 15 мл 5,2 М раствора нитрита натрия в воде. Приблизительно через 5 минут к реакционной смеси добавляли охлажденный насыщенный раствор бикарбоната натрия до тех пор, пока реакционный раствор показывал отрицательную реакцию в тесте с использованием иодида и крахмальной бумаги. Раствор выливали в холодную (0-5 °C) двухфазную смесь, содержащую 300 мл толуола и 150 мл водного раствора, включающего 8,4 г (177 ммол) цианида натрия и 7,6 г (85 ммол) цианида меди. Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и реакцию проводили в течение приблизительно 1 часа, затем реакционную смесь разбавляли смесью этилацетата и воды. Образовавшиеся слои разделяли и органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем упаривали досуха при пониженном давлении, получая 5,9 г желтого твердого вещества.

Выход: 56 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,38 (s, 1H), 8,76 (d, J=5,89 Гц, 1H), 8,25 (d, J=8,29 Гц, 1H), 8,13 (d, J=8,30 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,59 Гц, 1H), 7,71 (t, J=7,78 Гц, 1H);

ИК (KBr): 3433, 3090, 3026, 2924, 2226, 1618, 1574, 1495, 1433, 1373, 1277, 1225, 1034, 829, 766, 714.

Б. 5-Карбоксиизохинолин

339

Раствор 6,5 г (42 ммол) поименованного соединения Подготовки 30А в 55 мл концентрированной соляной кислоты нагревали до 155 °C в запечатанной пробирке в течение 5,5 часов, охлаждали до комнатной температуры и упаривали досуха, получая твердое вещество. Это твердое вещество повторно растворяли в 300 мл воды и pH раствора подвели к 6, используя разбавленный раствор гидроксида аммония, в результате чего выпадал твердый осадок коричневого цвета. Это

88

осадок отделяли фильтрованием, азеотропно перегоняли с бензолом и затем высушивали при пониженном давлении при 130 °C в течение приблизительно 3 часов, получая 5,7 г мелкозернистого темного порошка рыжевато-коричневой окраски (т.п. 270-272 °C).

Выход: 78 %.

¹H ЯМР (DMSO): δ 13,4 (dr.s, 1H), 8,69 (d, 1H, J=6,00 Гц), 8,58 (d, 1H, J=4,6 Гц), 8,40 (d, 1H, J=7,37 Гц), 8,36 (d, 1H, J=8,12 Гц), 7,74 (t, 1H, J=7,76);

ИК (KBr): 3460, 3014, 2930, 2851, 2777, 2405, 1912, 1711, 1622, 1574, 1493, 1427, 1375, 1264, 1211, 1152, 1044.

В. 5-Карбоксиизохинолинпентафторфениловый эфир

К холодному раствору (0 °C) 1,53 г (7,39 ммол) 1,3-дициклогексилкарбодиимида (DCC) в 60 мл этилацетата добавляли 1,28 г (7,39 ммол) поименованного соединения Подготовки 30Б и 4,08 г (22,17 ммол) пентафторфенола в 30 мл этилацетата. Реакционная смесь реагировала в течение приблизительно 6 часов при 0 °C, после чего ее фильтровали через целит. Фильтрат промывали последовательно 1 н гидроксидом натрия, водой и соевым раствором и затем упаривали при пониженном давлении, получая белое твердое вещество. Это твердое вещество очищали, используя колоночную хроматографию (диоксид кремния; элюирующий раствор - 33 % этилацетат в гексане), получая 1,80 г желаемого поименованного соединения. (т.п. 142-144 °C).

Выход 72 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,38 (s, 1H), 8,74 (m, 3H), 8,34 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,78 (t, J=7,7 Гц, 1H);

ИК (KBr): 3422, 3021, 2089, 1752, 1622, 1522, 1215, 758.

Анализ для C₁₆H₆NO₂F₅*0,3CH₂Cl₂:

Расчет: C, 57,30; H, 2,17; N, 4,03.

Обнаружено: C, 57,40; H, 2,10; N, 4,33.

Подготовка 31

5-Карбоксиизохинолинпентафторфениловый эфир

Желаемое поименованное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Подготовке 30В, используя 0,236 г (1,36 ммол) 5-карбоксиизохинолина, 0,746 г

(4,05 ммол) пентафторфенола и 0,571 г (2,76 ммол) DCC в 25 мл этилацетата, за исключением того, что

89

реакцию проводили в течение 48 часов. Полученный неочищенный материал очищали, используя колоночную хроматографию, получая 0,40 г белого твердого вещества.

Выход 87 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 9,33 (d, $J=8,54$ Гц, 1H), 9,03 (dd, $J=4,16, 1,28$ Гц, 1H), 8,63 (d, $J=7,25$ Гц, 1H), 8,47 (d, $J=8,53$ Гц, 1H); 7,87 (t, $J=7,96$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=B, 76, 4,18$ Гц, 1H);

ИК (KBr): 3472, 2667, 2461, 1749, 1520, 1319, 1259, 1152, 1145, 1105, 1005, 947, 812.

Подготовка 32

1H-Индолин-4-карбоновая кислота

К холодному раствору (10 °C), содержащему 100 мг (0,62 ммол) индолин-4-карбоновой кислоты в 5 мл уксусной кислоты, добавляли 390 мг (6,2 ммол) твердого цианборгидрида натрия. Полученная смесь реагировала в течение приблизительно 16 часов при комнатной температуре, после чего ее разбавляли водой. Желаемое соединение экстрагировали из этого раствора с помощью метиленхлорида и органические экстракты высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Неочищенный материал очищали, используя колоночную хроматографию (диоксид кремния; элюирующий раствор - 1% метанол в метиленхлориде), получая 12 мг названного соединения. (т.п. 97-98 °C).

Выход; 12 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,48 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,34 (t, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,59 (m, 4H).

Анализ для $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2$:

Расчет: C, 66,25; H, 5,56; N, 8,58.

Обнаружено: C, 66,36; H, 5,82; N, 8,42.

Подготовка 33

A. 2,3-Диметокси-6-хлортолуол

К смеси 25 г (0,16 ммол) 1-метил-2,3-диметоксибензола в 25 мл уксусной кислоты медленно добавляли 26,4 г (0,33 ммол) 1-хлорметилметилового эфира. Полученная реакционная смесь реагировала в течение ночи при 30 °C, после чего ее разбавляли холодной водой, что приводило к образованию осадка, этот осадок очищали перекристаллизацией из горячего гексана и затем упаривали досуха при пониженном давлении, получая 20,3 г белого твердого вещества (т.п. 69-70 °C).

Выход: 62 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,01 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,75 (d, 4,62 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Анализ для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Cl}$:

Расчет: C, 59,93; H, 6,54;

Обнаружено: C, 59,57; H, 6,43.

B. 2-Метил-3,4-диметоксибензойная кислота

90

К смеси 3,0 г (15 ммол) поименованного соединения подготовки 33A в 150 мл воды добавляли 3,2 г (20 ммол) твердого перманганата калия и 3,0 г (36 ммол) карбоната натрия. Реакционную смесь нагревали до 80 °C и реакцию проводили в течение приблизительно 24 часов. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и разбавляли этилацетатом. Образовавшиеся слои разделяли и водный слой подкисляли, используя 2 н соляную кислоту, что приводило к образованию осадка. Этот осадок отделяли фильтрацией и промывали холодным гексаном, получая 1,7 г белого твердого вещества (т.п. 179 - 180 °C).

Выход: 58 %.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,49 (br.s, 1H), 7,71 (br.s, 1H) 6,99 (br.s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Анализ для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$:

Расчет: C, 61,28; H, 6,17;

Обнаружено: C, 61,36; H, 6,24.

B. 2-Метил-3,4-дигидроксибензойная кислота

К холодной смеси (0 °C) 250 мл (1,3 ммол) поименованного соединения Подготовка 33B в 5 мл метиленхлорида, добавляли 6,4 мл 6,4 ммол/1,0 М раствора триборида бора в метиленхлориде. Полученная реакционная смесь реагировала в течение приблизительно 90 минут, после чего ее разбавляли 25 мл 2 н соляной кислоты. Желаемое соединение экстрагировали, используя этилацетат, и органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая 197 мг твердого вещества рыжевато-коричневой окраски (т.п. 200-201 °C)

Выход: 92 %.

^1H ЯМР (DMSO): δ 12,14 (br.s, 1H), 9,96 (br.s, 1H), 8,34 (dr.s, 1H), 7,27 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,37 (s, 3H).

Анализ для $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$:

Расчет: C, 57,14; H, 4,80;

Обнаружено: C, 57,34; H, 4,76.

Пример 1

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-фтор-3"-гидроксифенил)пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид

К холодному раствору (-10 °C), содержащему 80 мг (0,20 ммол) поименованного соединения Подготовка 1B, 31 мг (0,20 ммол) Подготовка 11B и 27 мг (0,20 ммол) 1-гидроксибензотриазола моногидрата ($\text{HOBT}\cdot\text{H}_2\text{O}$) в 3 мл безводного тетрагидрофурана, добавляли 41 мг (0,20 ммол) 1,3-дициклогексилкарбодиимида (DCC). Реакционную смесь перемешивали в течение 36 часов при ком-

натной температуре и затем упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток повторно растворяли в этилацетате, фильтровали через целит, промывали последовательно насыщенным бикарбонатом натрия и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (1 мм пластина; элюирующий раствор - 2-5 % градиент метанола в метилхлориде), получая 79 мг белой пены.

Выход: 73 %.

$[\alpha]_D -90,80^\circ$ ($c=0,333$, MeOH).

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,24 (s, 9H), 1,16-2,05 (m, 14H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 2H), 2,90-3,04 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 1H), 4,03 (br.s, 1H), 4,51 (dr.s, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,90-7,35 (m, 9H).

ИК ($CHCl_3$): 3580, 3550-3100 (br.), 2929, 2865, 1662, 1596, 1521, 1472, 1455, 1394, 1368, 1293, 1157, 1047, 879, 839 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 540 (M^+ , 100).

HR Масс-спектр (FAB): m/e для $C_{31}H_{43}N_3O_4F$:

Расчет: 540,3238;

Обнаружено: 540, 3228.

Пример 2

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-хлорпиридил-3"-ил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 80 мг (0,20 ммол) поименованного соединения Подготовки 1Б, 31 мг (0,20 ммол) 2-хлорникотиновой кислоты, 41 мг (0,20 ммол) DCC и 27 мг (0,20 ммол) НОВТ*Н₂O в 3 мл безводного тетрагидрофурана. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (1 мм пластина; элюирующий раствор - 0-5% градиент метанола в метилхлориде), получая 58 мг белой пены.

Выход: 54 %.

$[\alpha]_D -70,64^\circ$ ($c=0,224$, MeOH).

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,16 (s, 9H), 1,17-2,10 (m, 12H), 2,25-2,37 (m, 2H), 2,52-2,70 (m, 2H), 2,97-3,06 (m, 2H), 3,44-3,53 (m, 2H), 4,05 (br.s, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 7,18-7,38 (m, 7H), 7,60-7,63 (m, 1H), 8,38-8,40 (m, 1H).

ИК ($CHCl_3$): 3616, 3428, 3650-3100 (br.), 2929, 1667, 1583, 1515, 1455, 1401, 1368, 1247, 1071, 1046, 877 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 541 (M^+), 440 (100).

Анализ для $C_{30}H_{41}O_3Cl$:

Расчет: C, 66,59; H, 7,64; N, 10,35; Cl, 6,55;

Обнаружено: C, 66,60; H, 7,58; N, 10,17; Cl, 6,84.

Пример 3

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-этил-3"-гидроксифенил)пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 80 мг (0,20 ммол) поименованного соединения Подготовки 1Б, 35 мг (0,21 ммол) поименованного соединения Подготовки 10Б, 41 мг (0,20 ммол) DCC и 27 мг (0,20 ммол) НОВТ*Н₂O в 3 мл безводного тетрагидрофурана. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (1 мм пластина; элюирующий раствор - 3-5 % градиент метанола в метилхлориде), получая 71 мг беловатой пены.

Выход: 65 %.

$[\alpha]_D -76,29^\circ$ ($c=0,291$, MeOH).

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,03 (t, $J=7,42$ Гц, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,22-2,10 (m, 11H), 2,24-2,35 (m, 2H), 2,44-2,70 (m, 4H), 2,96-3,05 (m, 2H), 3,26-3,40 (m, 1H), 3,96-4,23 (m, 2H), 4,53 (br.s, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,30-6,56 (m, 3H), 6,77 (d, $J=7,77$ Гц, 1H), 6,88 (t, $J=7,75$ Гц, 1H), 7,19-7,39 (m, 5H).

ИК ($CHCl_3$): 3700-3100 (br.), 3429, 3327, 3011, 2971, 2930, 2867, 1662, 1604, 1585, 1514, 1455, 1394, 1368, 1278, 1155, 1087, 1046, 910 cm^{-1}

NS (FD): m/e 550 (M^+ , 100).

HR Масс-спектр (FAB): m/e для $C_{33}H_{48}N_3O_4$

Расчет: 550,3645;

Обнаружено: 550,3664.

Пример 4

[2S-(2R*, 2'S*, 3'R*)]-1-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] пирролидин-2-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 55 мг (0,16 ммол) поименованного соединения Подготовки 3Д, 25 мг (0,16 ммол) поименованного соединения Подготовки 9Б, 33 мг (0,16 ммол) DCC и 22 мг (0,16 ммол) НОВТ*Н₂O в 2 мл безводного тетрагидрофурана. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (1 мм пластина; элюирующий раствор - 4-8% градиент метанола в метилхлориде), получая 52 мг белого твердого вещества.

Выход: 69 %.

$[\alpha]_D -72,15^\circ$ ($c=0,211$, MeOH).

1H ЯМР (CD_3OD): δ 1,33 (s, 9H), 1,70-1,90 (m,

4H), 2,06-2,20 (m, 1H), 2,45-3,30 (m, 8H), 3,60-3,70 (m, 1H), 4,25-4,38 (m, 1H), 6,48 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,93 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,15-7,32 (m, 5H).

ИК ($CHCl_3$): 3600-2700 (br), 3450, 3255, 2968, 2928, 1653, 1632, 1588, 1513, 1454, 1364, 1291, 1233, 1064, 884, 836 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 468 (M^+ , 100).
Анализ для $C_{27}H_{37}N_3O_4$:
Расчет: C, 69,35; H, 7,98; N, 8,99.
Обнаружено: C, 69,54; H, 8,10; N, 9,19.

Пример 5

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(пиридин-3"-ил-N-оксидил)пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 80 мг (0,20 ммоль) поименованного соединения Подготовки 1Б, 28 мг (0,20 ммоль) N-оксида никотиновой кислоты, 41 мг (0,20 ммоль) DCC и 27 мг (0,20 ммоль) НОВТ* H_2O в 3 мл безводного тетрагидрофурана. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (1 мм пластина; элюирующий раствор - 5-10 % градиент метанола в метиленхлориде), получая 81 мг белой пены.

Выход: 76 %.

$[\alpha]_D$: -104,39° ($c=0,213$, MeOH).

1H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 1,19 (s, 9H), 1,19-2,10 (m, 14H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,65-2,79 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,83 (br.s, 1H), 4,22-4,32 (m, 1H), 4,87 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,33-7,44 (m, 3H), 7,57 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,44-8,48 (m, 2H).

ИК ($CHCl_3$): 3600-3100 (br.), 3428, 2930, 2864, 1669, 1603, 1515, 1479, 1455, 1432, 1394, 1368, 1300, 1279, 1245, 1135, 1083, 1046, 1017 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 522 (M^+ , 100).

Пример 6

[2S-(2R*, 2'S*, 3'R*)]-1-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] пиперидин-2-М-т-бутилкарбоксамида

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 100 мг (0,29 ммоль) поименованного соединения Подготовки 4Е, 44 мг (0,29 ммоль) поименованного соединения Подготовки 9Б, 59 мг (0,29 ммоль) DCC и 39 мг (0,29 ммоль) НОВТ* H_2O в 5 мл безводного тетрагидрофурана. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (1 мм пластина; элюирующий раствор -

1,5-7 % градиент метанола в метиленхлориде), получая 57 мг беловатой пены.

Выход: 41 %.

$[\alpha]_D$: -58,90° ($c=0,163$, MeOH).

1H ЯМР (CD_3OD): δ 1,29 (s, 9H), 1,50-2,20 (m, 10H), 2,60-2,75 (m, 4H), 3,10-3,35 (m, 4H), 3,85-4,02 (m, 2H), 4,10-4,35 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 3,85-4,02 (m, 2H), 4,10-4,35 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 6,55 (d, $J=7,29$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J=7,83$ Гц, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 7,15-7,35 (m, 5H).

ИК ($CDCl_3$): 3601, 3600-3100 (br.), 3428, 3340, 3008, 2941, 2861, 1661, 1601, 1587, 1514, 1455, 1394, 1367, 1284, 1156, 1086, 1047, 832 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 482 (M^+ , 100).

Анализ для $C_{28}H_{39}N_3O_4$:

Расчет: C, 69,83; H, 8,16; N, 8,72.

Обнаружено: C, 69,84; H, 8,46; N, 8,50.

Пример 7

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-фторфенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 80 мг (0,20 ммоль) поименованного соединения Подготовки 1Б, 31 мг (0,20 ммоль) 3-фтор-2-метилбензойной кислоты, 41 мг (0,20 ммоль) DCC и 27 мг (0,20 ммоль) НОВТ* H_2O в 3 мл безводного тетрагидрофурана. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (1 мм пластина; элюирующий раствор - 1,5-3 % градиент метанола в метиленхлориде), получая 40 мг белой пены.

Выход: 37 %.

$[\alpha]_D$: -80,10° ($c=0,132$, MeOH).

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,13 (s, 9H), 1,13-2,10 (m, 16H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,53-3,58 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 6,83-7,07 (m, 3H), 7,10-7,40 (m, 5H).

ИК ($CHCl_3$): 3650-3150 (br.), 3429, 3030, 3008, 2930, 2863, 1672, 1608, 1514, 1455, 1394, 1368, 1277, 1046, 910, 830 cm^{-1} .

Масс-спектр (FD): m/e 538 (M^+ , 100).

HR Масс-спектр (FAB): m/e для $C_{32}H_{45}N_3O_3F$:

Расчет: 538,3445;

Обнаружено: 538,3469.

Пример 8

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-хлор-3", 5"-дигидроксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 100 мг (0,25 ммоль) поименованного соединения Подготовки 1Б, 47 мг (0,25 ммоль) 2-

хлор-3,5-дигидроксибензойной кислоты, 51 мг (0,25 ммоль) DCC и 34 мг (0,25 ммоль) НОВТ* H_2O в 2 мл безводного тетрагидрофурана. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (2 мм пластина; элюирующий раствор - 2-10 % градиент метанола в метиленхлориде), получая 47 мг белого твердого вещества.

Выход: 33 %

$[\alpha]_D$: -53,79° ($c=0,097$, MeOH).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0,5-3,10 (m, 32H), 3,70-4,60 (m, 2H), 6,00-7,50 (m, 8H).

ИК (CHCl₃): 3700-3100 (br.), 2930, 2865, 1658, 1604, 1521, 1455, 1368, 1246, 1156, 1047, 1014, 856 см⁻¹.

Масс-спектр (FD): 572 (M⁺, 100).

Анализ для C₃₁H₄₂N₃O₅Cl:

Расчет: C, 65,08; H, 7,40; N, 7,34.

Обнаружено: C, 65,30; H, 7,35; N, 7,43.

Пример 9

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)] -2- [2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4' -аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3", 5"-диаминофенил) пентил 1 декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксаид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 100 кг (0,25 ммол) поименованного соединения Подготовки 1Б, 41 мг (0,25 ммол) 3,5 - диамино-2-метилбензойной кислоты, 51 мг (0,25 ммол) DCC и 34 мг (0,25 ммол) НОВТ*Н₂О в 2 мл безводного тетрагидрофурана и 0,5 мл диметилформамида. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (1 мм пластина; элюирующий раствор - 1-10 % градиент метанола в метиленхлориде), получая 30 мг рыхлой оранжевой пены.

Выход: 22 %

[α]_D: -89,27° (c=0,137, MeOH).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,21 (s, 9H), 1,30-2,02 (m, 16H), 2,19- 2,35 (m, 2H), 2,48-2,70 (m, 2H), 2,90-3,07 (m, 2H), 3,10-3,23 (m, 1H), 3,50 (br.s, 4H), 3,94 (br.s, 1H), 4,40- 4,50 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,89-5,95 (m, 2H), 6,30 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,15-7,33 (m, 5H).

ИК (CHCl₃): 3600-3100 (br.), 3029, 3005, 2928, 2865, 1664, 1621, 1513, 1455, 1392, 1367, 1276, 1244, 1171, 1047, 841 см⁻¹.

Масс-спектр (FD): m/e 550 (M⁺, 100).

HR Масс-спектр (FAB): m/e для C₃₂H₄₈N₅O₃:

Расчет: 550,3757;

Обнаружено: 550,3762.

Пример 10

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)] -2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4' -аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3", 5"-динитрофенил) пентил] декагидроизо-

хинолин-3-N-т-бутилкарбоксаид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 100 мг (0,25 ммол) поименованного соединения Подготовки 1Б, 56 мг (0,25 ммол) 3,5-динитро-2-метилбензойной кислоты, 51 мг (0,25 ммол) DCC и 34 мг (0,25 ммол) НОВТ*Н₂О в 3 мл безводного тетрагидрофурана. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (1 мм пластина; элюирующий раствор - 0-3 %

градиент метанола в метиленхлориде), получая 61 мг белой пены.

Выход: 41%

[α]_D: -105,96° (c=0,302, MeOH).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,02 (s, 9H), 1,02-2,60 (m, 20H), 2,90 -3,06 (m, 2H), 3,21 (br.s, 1H), 3,60-3,75 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 1H), 4,65-4,80 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 7,20-7,50 (m, 5H), 8,00-8,20 (m, 2H), 8,56 (s, 1H).

ИК (CHCl₃): 3621, 3500-3100 (Бр.), 3428, 3024, 2977, 2931, 1665, 1615, 1539, 1455, 1347, 1278, 1245, 1047, 878 см⁻¹

Масс-спектр (FD): m/e 610 (M⁺, 100).

HR Масс-спектр (FAB): m/e для C₃₂H₄₄N₅O₇:

Расчет: 610,3241;

Обнаружено 610, 3240.

Пример 11

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)] -2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4' -аза-5'-оксо-5'-(2"-хлор-3"-гидроксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксаид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 116 мг (0,29 ммол) поименованного соединения Подготовки 1Б, 50 мг (0,29 ммол) названного соединения Подготовки 14, 60 мг (0,29 ммол) DCC и 39 мг (0,29 ммол) НОВТ*Н₂О в 4 мл безводного тетрагидрофурана. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (1 мм пластина; элюирующий раствор - 2,5-5 % градиент метанола в метиленхлориде), получая 83 мг белого твердого вещества.

Выход: 51 %.

[α]_D: -74,29° (c=0,140, MeOH).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,19 (s, 9H), 1,19-2,80 (m, 16H), 2,90- 3,15 (m, 2H), 3,35 (br.s, 1H), 4,06 (br.s, 1H), 4,56 (br.s, 1H), 5,85 (dr.s, 1H), 6,60-6,70 (m, 1H), 6,90-7,35 (m, 8H).

ИК (CHCl₃): 3621, 3600-3100 (br), 3429, 2977, 2929, 1671, 1584, 1515, 1445, 1394, 1368, 1292, 1182, 1046, 878, 823 см⁻¹.

Масс-спектр (FD): m/e 556 (M⁺, 100).

Анализ для C₃₁H₄₂N₃O₄Cl:

Расчет: C, 66,95; H, 7,61; N, 7,56.

Обнаружено: C, 66,76; H, 7,72; N, 7,69.

Пример 12

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR* 2'S*, 3' R*)] -2-[2' -Гидрокси-3' -фенилметил-4' -аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил "1 декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксаид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 261 мг (0,65 ммол) поименованного соединения Подготовки 1Б, 100 мг (0,65 ммол) поименованного соединения Подготовки 9Б, 134 мг

(0,65 ммол) DCC и 88 мг (0,65 ммол) НОВТ*Н₂O в 6 мл безводного тетрагидрофурана и 0,2 мл безводного диметилформамида. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (2 мм пластина; элюирующий раствор - 1-5 % градиент метанола в метиленхлориде), получая 304 мг белого твердого вещества.

Выход: 87 %.

$[\alpha]_D$: -75,00° (c=0,200, MeOH).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,18 (s, 9H), 1,19-2,05 (m, 18H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,90-3,05 (m, 2H), 3,22-3,35 (m, 1H), 3,96-4,05 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,53 (d, J=7,4 Гц, 2H), 6,75 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 7,15-7,35 (m, 6H).

ИК (CHCl₃): 3606, 3600-3100 (br), 3429, 3011, 2929, 2865, 1663, 1604, 1587, 1514, 1455, 1367, 1277, 1200, 1156, 1046, 910 см⁻¹.

Масс-спектр (FD): m/e 537 (M⁺, 100).

HR Масс-спектр (FAB): m/e для C₃₂H₄₆N₃O₄:

Расчет: 536,3488;

Обнаружено: 536,3488.

Пример 13

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)] -2- [2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-метоксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 80 мг (0,20 ммол) поименованного соединения Подготовки 1Б, 33 мг (0,20 ммол) поименованного соединения Подготовки 15Б, 41 мг (0,20 ммол) DCC и 27 мг (0,20 ммол) НОВТ*Н₂O в 2 мл безводного тетрагидрофурана. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (2 мм пластина; элюирующий раствор - 2,5% метанол в метиленхлориде), получая 93 мг белой пены.

Выход: 84 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,17 (s, 9H), 1,17-2,05 (m, 12H), 2,05 (s, 3H), 2,25-2,38 (m, 2H), 2,50-2,75 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,35-3,50 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,98-4,15 (m, 2H), 4,59-4,65 (m, 1H), 5,72 (s,

99

1H), 6,47 (br.d, J=8,21 Гц, 1H), 6,63 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,82 (d, J=8,12 Гц, 1H), 7,08 (t, J=7,0 Гц, 1H), 7,15-7,45 (m, 5H).

Анализ для C₃₃H₄₇N₃O₄:

Расчет: C, 72,10; H, 8,62; N, 7,64.

Обнаружено: C, 71,84; H, 8,49; N, 7,67.

Пример 14

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2", 3"-дихлорфенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере

1, используя 80 мг (0,20 ммол) поименованного соединения Подготовки 1Б, 38 мг (0,20 ммол) 2,3-дихлорбензойной кислоты, 41 мг (0,20 ммол) Дес и 27 мг (0,20 ммол) НОВТ*Н₂O в 3 мл безводного тетрагидрофурана. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (2 мм пластина; элюирующий раствор - 2,5-5 % градиент метанола в метиленхлориде), получая 95 кг белой пены.

Выход: 84 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,16 (s, 9H), 1,17-2,05 (m, 12H), 2,20-2,38 (m, 2H), 2,50-2,75 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,40-3,55 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,58-4,72 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,98-7,47 (m, 9H).

Масс-спектр (FD): m/e 574 (M⁺, 473 (100).

Пример 15

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-трифторметилфенил)пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 80 кг (0,20 ммол) поименованного соединения Подготовки 1Б, 38 мг (0,20 ммол) 2-трифторметилбензойной кислоты, 41 мг (0,20 ммол) DCC и 27 мг (0,20 ммол) НОВТ*Н₂O в 3 мл безводного тетрагидрофурана. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (2 мм пластина; элюирующий раствор - 2,5-5% градиент метанола в метиленхлориде), получая 72 мг белой пены.

Выход: 63 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,10 (s, 9H), 1,16-2,05 (m, 14H), 2,15-2,35 (m, 2H), 2,45-2,70 (m, 2H), 2,92-3,05 (m, 2H), 3,38-3,55 (m, 1H), 3,70 (br.s, 1H), 3,98-4,10 (m, 1H), 4,58-4,70 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 7,00-7,65 (m, 10H).

Масс-спектр (FD): m/e 573 (M⁺, 100).

Анализ для C₃₂H₄₂N₃O₃F₃:

Расчет: C, 67,00; H, 7,38; N, 7,32.

Обнаружено: C, 67,11; H, 7,09; N, 7,10.

100

Пример 16

[3S-(3R*, 4aR*, 6aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-оксо-3"-метилпирид-4"-ил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 14,7 мг (0,037 ммол) поименованного соединения Подготовки 1Б, 5,6 мг (0,037 ммол) поименованного соединения Подготовки 12Е, 7,6 мг (0,037 ммол) DCC и 4,9 мг (0,037 ммол) НОВТ*Н₂O в 1,3 мл безводного диметилформамида. неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (1 мм пластина; элюи-

рующий раствор - 10% метанол в метиленхлориде), получая 6,5 мг белого твердого вещества.

Выход: 34 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,00-3,40 (m, 32H), 4,00-4,70 (m, 3H), 5,90-6,10 (m, 1H), 6,90-7,40 (m, 8H).

Масс-спектр (FD): m/e 537 (M^+ , 100).

Пример 17

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2'', 6''-дихлор-3''-гидроксифенил)пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 48 мг (0,12 ммоль) поименованного соединения Подготовки 1Б, 25 мг (0,12 ммоль) поименованного соединения Подготовки 13, 2,5 мг (0,12 ммоль) DCC и 16 мг (0,12 ммоль) НОВТ* H_2O в 2 мл безводного тетрагидрофурана. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (1 мм пластина; элюирующий раствор - 2-5 % градиент метанола в метиленхлориде), получая 14 мг желаемого названного соединения.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0,9-2,15 (m, 23H), 2,22-2,85 (m, 4H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,30-3,58 (m, 1H), 3,98-4,12 (m, 1H), 4,56-4,75 (m, 1H), 5,60-5,82 (m, 1H), 6,60-6,79 (m, 1H), 6,90-7,40 (m, 6H).

ИК (CHCl_3): 3010, 2937, 1644, 1606, 1605, 1497, 1474, 1454, 1433, 1417, 1341, 1313, 1274, 1252, 1161, 1093, 1074, 1027, 991 cm^{-1} .

Масс-спектр (FD); m/e 590 (M^+ , 100).

Пример 18

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2''-метил-3''-аминофенил)пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере

101

1, используя 100 мг (0,25 ммоль) поименованного соединения Подготовки 1Б, 38 мг (0,25 ммоль) 3-амино-2-метилбензойной кислоты, 34 мг (0,25 ммоль) НОВТ* H_2O , 52 мг (0,25 ммоль) DCC в 3 мл безводного тетрагидрофурана за исключением того, что реакцию проводили в присутствии 76 мг (0,75 ммоль) триэтиламина. Вещество, получающееся в результате реакции, очищали, используя радиальную хроматографию (2 мм пластина; элюирующий раствор - 2-5 % градиент метанола в метиленхлориде), получая 78 мг белой пены.

Выход: 58 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,19 (s, 9H), 1,20-2,08 (m, 15H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,92-3,05 (m, 2H), 3,28-3,38 (m, 1H), 3,61 (br.s, 1H), 3,93-4,20 (m, 2H), 4,45-4,58 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,44 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 6,63 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,90 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,17-7,36 (m, 6H).

Масс-спектр (FD): m/e 535 (M^+ , 100).

Пример 19

[2S-(2R*, 2'S*, 3'S*)]-1-[2'-Гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(3''-гидрокси-2''-метилфенил)пентил]-4-пиридин-3''-илметилпиперазин-2-N-т-бутилкарбоксамида

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 50 мг (0,11 ммоль) поименованного соединения Подготовки 6Б, 16 мг (0,11 ммоль) поименованного соединения Подготовки 9В, 14 мг (0,11 ммоль) НОВТ* H_2O и 22 мг (0,11 ммоль) DCC в 2 мл безводного тетрагидрофурана. Вещество, 1 получающееся в результате реакции, очищали, используя радиальную хроматографию (1 мм пластина; элюирующий раствор - 5-10 % градиент метанола в метиленхлориде), получая 35 мг белой пены. Выход: 55 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,29 (s, 9H), 2,18 (s, 3H), 2,23-2,33 (m, 1H), 2,45-2,85 (m, 7H), 3,20-3,35 (m, 3H), 3,45 (s, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 5,00-5,40 (br.s, 1H), 6,61 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,76-6,80 (m, 2H), 6,92 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,12-7,43 (m, 7H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,78 (br.s, 1H), 8,48-8,58 (m, 2H).

Масс-спектр (FD): m/e 606 (M^+ , 100).

Пример 20

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2''-изопропил-3''-гидроксифенил)пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 55 мг (0,137 ммоль) поименованного соединения Подготовки 1Б, 24,7 мг (0,137 ммоль) поименованного соединения Подготовки 18Б, 28,25

102

мг (0,137 ммоль) DCC и 18,5 мг (0,137 ммоль) НОВТ* H_2O в 8 мл тетрагидрофурана. Неочищенное вещество, получающееся в результате реакции, очищали, используя радиальную хроматографию (1 мм пластина; элюирующий раствор - 3 % метанол в метиленхлориде), получая 46 мг белой пены.

Выход: 60 %.

$[\alpha]_D -84,61^\circ$ ($c=2,60$, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,19 (d, $J=3,7$ Гц, 3H), 1,21 (d, $J=3,75$ Гц, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,27-1,51 (m, 7H), 1,61-2,00 (m, 6H), 2,26-2,35 (m, 2H), 2,56-2,65 (m, 2H), 2,91-3,03 (m, 3H), 3,19-3,27 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 5,82 (br.s, 1H), 5,93 (br.s, 1H), 6,23 (d, $J=8,53$ Гц, 1H), 6,46 (d, $J=7,15$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J=7,17$ Гц, 1H), 6,86 (t, $J=7,74$ Гц, 1H), 7,21-7,31 (m, 5H).

ИК (CDCl_3): 3427, 3322, 3028, 3006, 2930, 2868, 1660, 1603, 1582, 1513, 1455, 1393, 1366, 1304, 1278, 1245, 1088, 1059 cm^{-1} .

Масс-спектр (FD): m/e 564 (M^+ , 100).

339

Анализ для $C_{34}H_{49}N_3O_4$:
Расчет: C, 72,43; H, 8,76; N, 7,45;
Обнаружено: C, 72,13; H, 8,85; N, 7,30.

Пример 21

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-
Гидрокси-3'-фенилметил-4' -аза-5'-оксо-5'-(2"-
бутил-3"-гидроксифенил) пентил] декагидроизохи-
нолин-3-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответ-
ствии с методикой, детально описанной в Примере
1, используя 91 мг (0,227 ммол) поименованного
соединения Подготовки 1Б, 44 мг (0,227 ммол)
поименованного соединения Подготовки 16Б, 46,7
мг (0,227 ммол) DCC и 30,6 мг (0,227 ммол)
НОВТ*H₂O в 10 мл тетрагидрофурана. Неочищен-
ное вещество, получающееся в результате реакции,
очищали, используя радиальную хроматографию
(1мм пластина; элюирующий раствор - 4-7% гради-
ент метанола в метиленхлориде), получая 72 мг
белой пены.

Выход: 55 %

$[\alpha]_D -77,36^\circ$ (c=0,36, MeOH)

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0,814 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1,20
(s, 9H), 1,29-2,00 (m, 18H), 2,27 (m, 2H), 2,48-2,69
(m, 4H), 2,99 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,99 (m, 1H),
4,49 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 6,45 (m, 2H), 6,75 (d,
J=7,19 Гц, 1H), 6,86 (t, J=7,67 Гц, 1H), 7,21-7,31 (m,
5H).

ИК (KBr): 3303 (br.), 3087, 3029, 2927, 2862,
1647, 1583, 1520, 1455, 1366, 1281, 1209, 1108, 735,
698 см⁻¹.

Масс-спектр (FD): m/e 578 (M⁺, 100).

HR Масс-спектр (FAB): m/e для C₃₅H₅₁N₃O₄:

103

Расчет: 578,3958;

Обнаружено: 578, 3962.

Пример 22

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-
Гидрокси-3'-фенилметил-4' -аза-5'-оксо-5'-(2"-
пропил-3"-гидроксифенил) пентил] декагидроизо-
хинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответ-
ствии с методикой, детально описанной в Примере
1, используя 67 мг (0,167 ммол) поименованного
соединения Подготовки 1Б, 30 мг (0,167 ммол)
поименованного соединения Подготовки 17Б, 34 мг
(0,167 ммол) Дес и 23 мг (0,167 ммол) НОВТ*H₂O в
4 мл тетрагидрофурана. Неочищенное вещество,
получающееся в результате реакции, очищали,
используя радиальную хроматографию (1мм пла-
стина; элюирующий раствор - 3 % метанол в мети-
ленхлориде), получая 75 мг белой пены.

Выход: 80 %.

$[\alpha]_D -43,75^\circ$ (c=0,160, MeOH).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0,87 (t, 3H), 1,18 (s, 9H),
1,21-2,04 (m, 15H), 2,24-2,33 (m, 2H), 2,49-2,58 (m,
3H), 2,66 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,99

(m, 1H), 4,52 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 5,70 (s, 1H), 6,43
(d, J=8,32 Гц, 1H), 6,56 (d, J=7,32 Гц, 1H), 6,76 (d,
J=7,12 Гц, 1H), 6,95 (t, J=7,78 Гц, 1H), 7,20-7,33 (m,
5H).

ИК (KBr): 3287 (br.), 3086, 2932, 2868, 1681,
1558, 1456, 1368, 1334, 1291, 1261, 1218, 1169, 1101,
1042, 776, 734, 552 см⁻¹

Масс-спектр (FD): m/e 564 (M⁺, 100).

HR Масс-спектр (FAB): m/e для C₃₄H₅₀N₃O₄:

Расчет: 564,3801;

Обнаружена 564,3789.

Пример 23

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[2'-
гидрокси-3-фенил- тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-
метил-3"-оксифенил) пентил] декагидроизохино-
лин-3-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответ-
ствии с методикой, детально описанной в Примере
1, используя 70 мг (0,16 ммол) поименованного
соединения Подготовки 8Ж, 24,6 мг (0,16 ммол)
поименованного соединения Подготовки 9В, 33 мг
(0,16 ммол) DCC и 22 мг (0,16 ммол) НОВТ*H₂O в
4 мл тетрагидрофурана. Неочищенное вещество,
получающееся в результате реакции, очищали,
используя радиальную хроматографию (1мм пла-
стина; элюирующий раствор - 3 % метанол в мети-
ленхлориде), получая 54 мг белой пены.

Выход: 60 %.

$[\alpha] -119,23^\circ$ (c=0,26, MeOH).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,09 (s, 9H), 1,12-1,79 (m,
12H), 1,93- 2,02 (m, 2H), 2,17-2,30 (m, 2H), 2,31 (s,
3H), 2,43-2,61 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 3,42 (m, 1H),
3,78 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 5,37 (m,

104

1H), 5,51 (br.s, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,17-
7,32 (m, 4H), 7,45 (m, 2H).

ИК (KBr): 3297, 2925, 2862, 1627, 1586, 1530,
1482, 1466, 1439, 1366, 1287, 1221, 1156, 1119, 1026,
801, 735, 689 см⁻¹.

Масс-спектр (FD): m/e 568 (M⁺, 100).

HR Масс-спектр (FAB) для C₃₂H₄₆N₃O₄S:

Расчет: 568,3209;

Обнаружено: 568,3182.

Пример 24

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3' S*)]-2-(2'-
Гидрокси-3'-(нафт-2- илтиометил)-4'-аза-5'-оксо-5'-
(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] декагидро-
изохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответ-
ствии с методикой, детально описанной в Примере
1, используя 70 мг (0,145 ммол) поименованного
соединения Подготовки 7Б, 22 мг (0,145 ммол)
поименованного соединения Подготовки 9В, 29 мг
(0,145 ммол) DCC и 19 мг (0,145 ммол) НОВТ*H₂O
в 4 мл тетрагидрофурана. Неочищенное вещество,
получающееся в результате реакции, очищали,
используя флэш-хроматографию (элюирующий

раствор - 5-15 % градиент ацетона в метиленхлориде), получая 65 мг белого твердого вещества.

Выход: 73%.

$[\alpha]_D -112,00^\circ$ ($c=0,25$, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,10 (s, 9H), 1,15-1,80 (m, 12H), 1,93-2,06 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,42-2,61 (m, 2H), 2,94 (d, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,83-3,92 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 5,36 (br.s, 1H), 5,53 (br.s, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,21 (d, $J=8,83$ Гц, 1H), 7,40-7,53 (m, 3H), 7,73 (m, 3H), 7,90 (s, 1H).

ИК (KBr): 3427, 3311 (br), 2929, 2864, 1703, 1661, 1587, 1514, 1456, 1393, 1366, 1276, 1200, 1177, 1146, 1119, 1070, 1042 cm^{-1} .

Масс-спектр (FD): m/e 618 (M^+ , 100).

Анализ для $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_4$:

Расчет: C, 69,98; H, 7,67; N, 6,80.

Обнаружено: C, 69,92; H, 7,72; N, 6,75.

Пример 25

[2S-(2R*, 2'S*, 3'S*)] -1-[2'-Гидрокси-3'-(нафт-2-илтиометил)-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] пиперидин-2-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 28 мг (0,065 ммол) поименованного

105

соединения Подготовки 2Ж, 10 кг (0,065 ммол) поименованного соединения Подготовки 9В, 13,5 мг (0,065 ммол) DCC и 9 мг (0,065 ммол) НОВТ*Н₂O в 2 мл тетрагидрофурана. Неочищенное вещество, получающееся в результате реакции, очищали, используя радиальную хроматографию (1мм пластина; элюирующий раствор - 2% метанол в метиленхлориде), получая 23 мг белой пены.

Выход: 63%.

$[\alpha]_D -233,33^\circ$ ($c=0,09$, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,17 (s, 9H), 1,26 (m, 1H), 1,56-1,73 (m, 6H), 2,19-2,23 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,62-2,73 (m, 2H), 3,11-3,19 (m, 1H), 3,50-3,72 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 6,77-6,87 (m, 3H), 7,00 (d, $J=8,65$ Гц, 1H), 7,43-7,51 (m, 3H), 7,72-7,80 (m, 3H), 7,88 (s, 1H).

ИК (KBr): 3329, 2934, 2857, 1646, 1586, 1522, 1457, 1364, 1284, 1223, 1133, 1072, 944, 835, 811, 744, 474 cm^{-1} .

Масс-спектр(FAB): m/e 564 (M^+ , 100).

HR Масс-спектр (FAB) для $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$:

Расчет: 564,2896;

Обнаружено: 564,2916.

Пример 26

[2S-(2R*, 2'S*, 3'R*)]-1-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил)пентил]-4-(пирид-3"-илметил)пиперазин-2-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 65 мг (0,148 ммол) поименованного

соединения Подготовки 5Д, 22,5 мг (0,148 ммол) поименованного соединения Подготовки 9В, 30,5 мг (0,148 ммол) DCC и 20 мг (0,148 ммол) НОВТ*Н₂O в 5 мл тетрагидрофурана. Неочищенное вещество, получающееся в результате реакции, очищали, используя радиальную хроматографию (1мм пластина; элюирующий раствор - 3 % метанол в метиленхлориде), получая 64 мг белой пены.

Выход: 75 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,33 (s, 9H), 1,86 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,49-2,98 (m, 11H), 3,33 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 6,29 (d, $J=9,16$ Гц, 1H), 6,46 (d, $J=7,23$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J=7,79$ Гц, 1H), 6,83 (t, $J=7,84$ Гц, 1H), 7,17-7,31 (m, 7H), 7,60 (m, 1H), 7,95 (br.s, 1H), 8,50-8,55 (m, 2H).

Масс-спектр (FD): m/e 574 (M^+ , 100).

HR Масс-спектр (FAB): m/e для $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_4$:

Расчет: 574,3393;

Обнаружено: 574, 3373.

Пример 27

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-этил-3"-гидроксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид мономезилатная соль

К холодному раствору (0 °C) 35,1 мг (0,064 ммол) названного соединения Примера 3 в 2 мкл

106

безводного метиленхлорида добавляли по каплям 134 мл (0,067 ммол) 0,5 М раствора метансульфоновой кислоты в метиленхлориде. Образующееся в результате реакции вещество упаривали досуха при пониженном давлении (0,2 - 0,1 Torr), получая 38 мг светло-желтой (неочищенной) пены.

Выход: 90%.

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 0,91 (t, $J=7,39$, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,30-3,20 (m, 21H), 4,00-4,40 (m, 2H), 6,47 (d, $J=7,30$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J=7,78$ Гц, 1H), 6,91 (t, $J=7,78$ Гц, 1H), 7,15-7,32 (m, 5H).

Пример 28

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид мономезилатная соль

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 27, используя 125 мг (0,23 ммол) названного соединения Примера 13 в 5 мл безводного метиленхлорида и 240 мкл (0,24 ммол) 1,0 М раствора метансульфоновой кислоты в метиленхлориде, получая 136 мг беловатой (неочищенной) пены.

Выход: 95 %

^1H ЯМР (CD_3OD): δ 1,12 (s, 9H), 1,10-2,20 (m, 16H), 2,60- 2,75 (m, 4H), 3,10-3,50 (m, 6H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,90-4,30 (m, 3H), 6,53 (d, $J=7,35$ Гц, 1H), 6,55 (t, $J=7,87$ Гц, 1H), 6,89 (t, $J=7,82$ Гц, 1H).

Пример 29

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)] -2- [2'-Гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-фенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 15 мг (0,034 ммол) поименованного соединения Подготовки 8Ж, 4,7 мг (0,034 ммол) о-толуиловой кислоты, 7,13 мг (0,034 ммол) DCC и 4,7 мг (0,034 ммол) НОВТ*Н₂О в 2,5 мл тетрагидрофурана. Вещество, получающееся в результате реакции, очищали, используя радиальную хроматографию (1мм пластина; элюирующий раствор - 10 % ацетон в метиленхлориде), получая 16 мг белой пены.

Выход: 84%.

$[\alpha]_D -80,00^\circ$ (с=0,15)

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,04 (s, 9H), 1,08-1,80 (m, 11H), 1,93 (m, 3H), 2,22 (m, 4H), 2,44 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 5,45 (br.s, 1H), 7,12-7,32 (m, 7H), 7,45 (m, 2H), 7,51 (d, J=7,51 Гц, 1H).

ИК (KBr): 3327, 2928, 2852, 1627, 1574, 1535, 1481, 1364, 1311, 1275, 1225, 1088, 737 см⁻¹.

HR Масс-спектр (FAB) для C₃₂H₄₆N₃O₃S:

Расчет: 552,3260;

Обнаружено: 552,3272.

Пример 30

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5' -оксо-5'-[3"-метил-пирид-4"-ил)] пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 15 мг (0,034 ммол) поименованного соединения Подготовки 8Ж, 6,69 мг (0,048 ммол) названного соединения Подготовки 19, 7,13 мг (0,034 ммол) DCC и 4,7 мг (0,034 ммол) НОВТ*Н₂О в 1,5 мл тетрагидрофурана и 1 мл диметилформамида. Вещество, получающееся в результате реакции, очищали, используя радиальную хроматографию (1мм пластина; элюирующий раствор - градиент 3-5 % метанола в метиленхлориде), получая 10 мг белой пены.

Выход: 52 %.

$[\alpha]_D -95,65^\circ$ (с=0,115).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,00 (s, 9H), 1,20-1,77 (m, 12H), 1,99 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,44 (m, 5H), 2,92 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 7,20-7,46 (m, 6H), 7,75 (d, J=8,94 Гц, 1H), 8,46 (m, 2H).

ИК (KBr): 3307, 2925, 2860, 1653, 1542, 1481, 1439, 1391, 1365, 1281, 1224, 1058, 1041, 738, 691, 669 см⁻¹.

HR Масс-спектр (FAB) для C₃₁H₄₅N₄O₃S:

Расчет: 553,3212;

Обнаружено: 553,3222.

Пример 31

[3S- (3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)] -2- [2' -Гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(хинолин-5"-ил)пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 15 мг (0,034 ммол) поименованного соединения Подготовки 8Ж, 6,0 мг (0,034 ммол) названного соединения Подготовки 20, 7,13 мг (0,034 ммол) DCC и 4,7 мг (0,034 ммол) НОВТ*Н₂О в 2 мл тетрагидрофурана. Вещество, получающееся в результате реакции, очищали, используя радиальную хроматографию (1мм пластина; элюирующий раствор - 3-5 % градиент метанола в метиленхлориде), получая 15 мг белой пены.

Выход: 74 %.

$[\alpha]_D -99,50^\circ$ (с=0,201).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0,74 (s, 9H), 1,15-1,79 (m, 12H), 1,97 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 7,18-7,32 (m, 3H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 8,17 (m, 1H), 8,91 (m, 2H).

ИК (KBr): 3299, 2923, 2862, 1644, 1546, 1481, 1439, 1390, 1327, 1279, 1222, 1207, 1037, 810, 735, 689 см⁻¹.

HR Масс-спектр (FAB) для C₃₄H₄₅N₄O₃S:

Расчет: 589,3212;

Обнаружено: 589,3237.

Пример 32

[3S- (3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)] -2- [2'-Гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5' -оксо-5'-(1", 2", 3", 4" -тетрагидрохинолин-5"-ил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 18 мг (0,04 ммол) поименованного соединения Подготовки 8Ж, 7,38 мг (0,04 ммол) названного соединения Подготовки 21, 8,56 мг (0,04 ммол) DCC и 5,61 мг (0,04 ммол) НОВТ*Н₂О в 2 мл тетрагидрофурана. Вещество, получающееся в результате реакции, очищали, используя радиальную хроматографию (1мм пластина; элюирующий раствор - 3-5 % градиент метанола в метиленхлориде), получая 12 мг белой пены.

Выход: 50 %.

$[\alpha]_D -98,59^\circ$ (с=0,142)

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,13 (s, 9H), 1,14-2,04 (m, 15H), 2,19 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,90-3,09 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 4,01-4,14 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 6,49 (d, J=7,96 Гц, 1H), 6,80 (d, J=7,40 Гц, 1H), 6,93 (t, J=7,72 Гц, 1H), 7,08 (d, J=8,39 Гц, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,42 (d, 2H).

ИК (KBr): 3327, 2928, 2852, 1629, 1590, 1519, 1481, 1449, 1364, 1310, 1275, 1229, 1087, 738, 690 cm^{-1} .

Масс-спектр (FAB) для $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: Расчет: 593,3525;

Обнаружено: 593,3552.

Пример 33

[2S- (2R*, 2'S*, 3'S*)] -1- [2' -Гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5' -оксо-5'-(1'', 2'', 3'', 4'' -тетрагидрохинолин-5''-ил)пентил]-4-(пирид-3'''-илметил)пиперазин-2-N-т-бутилкарбоксамид

К охлажденному раствору (-10 °C), содержащему 45 кг (0,10 ммол) поименованного соединения Подготовки 6Б, 18 мг (0,10 ммол) 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-карбоновой кислоты, 30 мг (0,30 ммол) триэтиламина и 14 мг (0,10 ммол) НОВТ*Н₂О в 2 мл безводного тетрагидрофурана,

109

339

добавляли 22 мг (0,11 ммол) DCC. Получившуюся реакционную смесь перемешивали в течение приблизительно 24 часов при комнатной температуре и затем упаривали при пониженном давлении до получения остатка. Этот остаток повторно растворяли в этилацетате и фильтровали через целит. Фильтрат затем экстрагировали последовательно насыщенным бикарбонатом натрия (дважды) и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали, используя радиальную хроматографию (1 мм пластина; элюирующий раствор - 2,5-5 % градиент метанола в метиленхлориде), получая 33 мг беловатой пены.

Выход: 62 %.

¹H ЯМР (CDCl_3): δ 1,29 (s, 9H), 1,79-1,97 (m, 2H), 2,26-3,00 (m, 11H), 3,20-3,50 (m, 9H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,23-4,35 (m, 1H), 6,43-6,62 (m, 2H), 6,89 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,12-7,35 (m, 6H), 7,41 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,57-7,70 (m, 2H), 8,50-8,58 (m, 2H).

Масс-спектр(FD): m/e 631 (M^+ , 100).

Пример 34

[2S- (2R*, 2'S*, 3'S*)] -1- [2' -Гидрокси-3' -фенилтиометил-4'-аза-5' -оксо-5'-(хинолин-5''-ил)пентил]-4-(пирид-3''' -ил-метил) пиперазин-2-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали из Примера 33.

Выход: 13 мг беловатой пены.

¹H ЯМР (CDCl_3): δ 1,18 (s, 9H), 2,27-2,90 (m, 9H), 3,17-3,60 (m, 5H), 4,07-4,19 (m, 1H), 4,40-4,55 (m, 1H), 4,75-4,95 (m, 1H), 6,90-7,68 (m, 1H), 8,16 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,48-8,60 (m, 2H), 8,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,89-8,97 (m, 1H).

Масс-спектр (FD): m/e 527 (M^+ , 100).

Пример 35

[2S- (2R*, 2'S*, 3'S*)] -1- [2' -Гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5' -оксо-5'-(3''-метил-пирид-4''-ил)] пентил]-4-(пирид-3' ''-илметил)пиперазин-2-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 20,3 мг (0,148 ммол) названного соединения Подготовки 19, 70 мг (0,148 ммол) поименованного соединения Подготовки 19, 31 мг (0,148 ммол) DCC и 20 мг (0,148 ммол) НОВТ*Н₂О в тетрагидрофуране, содержащем 62 мл триэтиламина. Вещество, получающееся в результате реакции, очищали, используя радиальную хроматографию (2мм пластина; элюирующий раствор - 2,5-15 % градиент метанола в метиленхлориде), получая 48 мг белой пены.

Выход: 55 %.

¹H ЯМР (CDCl_3): δ 1,23 (s, 9H), 2,30-2,90 (m,

110

12H), 3,16-3,50 (m, 5H), 4,02-4,10 (m, 1H), 4,30-4,42,41 (m, 1H), 4,85 (br.s, 1H), 6,90-7,60 (m, 10H), 8,38-8,57 (m, 3H).

Масс-спектр (FAB): m/e 591,4 (M^+ , 100).

Пример 36

[3S- (3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)] -2- [2' -Гидрокси-3'-фенил- метил-4'-аза-5' -оксо-5'-(2''-метил-3''-N-(метилсульфонил) аминофенил)]пентил]декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 70 кг (0,17 ммол) поименованного соединения Подготовки 1Б, 40 мг (0,17 ммол) названного соединения Подготовки 22, 35 мг (0,17 ммол) DCC и 1 23 мг (0,17 ммол) НОВТ*Н₂О в 2 мл безводного тетрагидрофурана. Вещество, получающееся в результате реакции, очищали, используя радиальную хроматографию (2мм пластина; элюирующий раствор - 1-5% градиент метанола в метиленхлориде), получая 72 мг беловатого твердого вещества.

Выход: 69 %.

¹H ЯМР (CDCl_3): δ 1,14 (s, 9H), 1,19-2,38 (m, 19H), 2,50- 2,70 (m, 2H), 2,92-3,06 (m, 4H), 3,43-3,55 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 1H), 4,58-4,70 (m, 1H), 5,66 (s, 1H), 6,37 (br.s, 1H), 6,82-6,93 (m, 2H), 7,10-7,39 (m, 6H), 7,48 (d, J=8,16 Гц, 1H).

ИК (KBr): 3691, 3600-3300 (br.), 2929, 2866, 1672, 1603, 1513, 1455, 1393, 1368, 1327, 1277, 1154, 1047, 972, 909, 877 cm^{-1} .

Масс-спектр (FD): m/e (M^+ , 100).

Пример 37

[3S- (3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'*)] -2- [2' -Гидрокси-3' -фенилметил-4' -аза-5'-оксо-5'-[(1'', 2'', 3'', 4'' -тетрагидрохинолин-5''-ил)]пентил]декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 18,5 кг (0,046 моль) поименованного соединения Подготовки 1Б, 8,14 мг (0,046 ммоль) названного соединения Подготовки 20, 9,48 мг (0,046 ммоль) DCC и 6,21 мг (0,046 ммоль) НОВТ*Н₂О в 2 мл безводного тетрагидрофурана. Вещество, получающееся в результате реакции, очищали, используя радиальную хроматографию (1мм пластина; элюирующий раствор - 2-5% гради-

111

ент метанола в метиленхлориде), получая 11 кг пены.

Выход: 43 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,20 (s, 9H), 1,25-2,02 (m, 15H), 2,28 (m, 2H), 2,46-2,70 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 5,75 (br.s, 1H), 6,38 (m, 3H), 6,83 (t, 1H), 7,21-7,33 (m, 5H).

Пример 38

[3S- (3R*, 4aR*, 5aR*, 2'S*, 3'S*)] -2- [2'-Гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-[6"-метил- (1", 2", 3", 4" - тетрагидрохиолин-5"-ил)] пентил] декагидроизохиолин-3-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 15 кг (0,035 ммоль) поименованного соединения Подготовки 8Ж, 6,5 кг (0,035 ммоль) 6-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидро-5-хиолинкарбоновой кислоты, 7, 15 мг (0,035 ммоль) DCC и 4,7 мг (0,035 ммоль) НОВТ*Н₂О в 2 мл тетрагидрофурана и 1 мл диметилформамида. Вещество, получающееся в результате реакции, очищали, используя радиальную хроматографию (1мм пластина; элюирующий раствор - 3-5 % градиент метанола в метиленхлориде), получая 12,5 мг белого твердого вещества.

Выход: 60 %.

HR Масс-спектр (FAB) для C₃₅H₄₇N₄O₃S: Расчет: 603,3369;

Обнаружено: 603, 3384.

Пример 39

[3S- (3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)] -2- [2'-Гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-[2", 6"-диметил-3"-гидроксифенил] пентил] декагидроизохиолин-3-N-т-бутилкарбоксамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 1, используя 20 кг (0,046 ммоль) поименованного соединения Подготовки 8Ж, 11,53 мг (0,0694 ммоль) 2,6-диметил-3-гидроксибензойной кислоты, 9,54 мг (0,046 ммоль) DCC и 6,25 мг (0,046 ммоль) НОВТ*Н₂О в 3 мл тетрагидрофурана. Вещество, получающееся в результате реакции, очищали, используя радиальную хроматографию (1 мм пластина; элюирующий раствор - 4 % метанол в мети-

ленхлориде), получая 14 мг белого твердого вещества.

Выход: 52%.

HR Масс-спектр (FAB) для C₃₃H₄₈N₃O₄S: Расчет: 582,3375;

Обнаружено: 582,3373.

Пример 40

[2R' - (2R' *, 3'S*)] -N-т-Бутил-2- [2' -гидрокси-3'-фенилметил- 4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] бензамид

112

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 40, используя 100 мг (0,29 ммоль) поименованного соединения Подготовки 24Г, 44 мг (0,29 ммоль) поименованного соединения Подготовки 23В, 60 мг (0,29 ммоль) DCC и 39 мг (0,29 ммоль) 1-гидроксибензотриазола моногидрата (НОВТ*Н₂О) в 4 мл безводного тетрагидрофурана. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (2 мм пластина; элюирующий раствор - 2-5% градиент метанола в метиленхлориде), получая 58 мг белого порошка.

Выход: 42 %.

[α]_D -2,34° (c=3,4, MeOH)

¹H ЯМР (CD₃OD): δ 1,47 (s, 9H), 1,88 (s, 3H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 3H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 6,55-6,58 (m, 1H), 6,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,94 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,15-7,45 (m, 11H).

ИК (CHCl₃): 3580, 3550-3100 (br.), 2929, 2865, 1662, 1596, 1521, 1472, 1455, 1394, 1368, 1293, 1157, 1047, 879, 639 см⁻¹.

Масс-спектров (FD): 475 (M⁺, 100).

HR Масс-спектр (FAB): m/e для C₂₉H₃₅N₂O₄:

Расчет: 475,2597;

Обнаружено: 475,2610.

Пример 41

[2'R- (2'R*, 3'S*)]-N-т-Бутил-2-[2'-гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'- -оксо-5'-(2"-метил-5"-гидроксиметилфенил) пентил]бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 40, используя 95 мг (0,28 ммоль) поименованного соединения Подготовки 24Г, 65 мг (0,28 ммоль) поименованного соединения Подготовки 27Б, 58 мг (0,28 ммоль) DCC и 38 мг (0,28 ммоль) НОВТ*Н₂О в 2 мл тетрагидрофурана, содержащего 0,2 мл диметилформамида. Неочищенный продукт очищали, используя радиальную хроматографию (2 мм пластина; элюирующий раствор - 4% метанол в метиленхлориде), получая 64,6 мг желаемого названного соединения.

Выход: 47%.

[α]_D -0,003° (c=1,02, MeOH).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,44 (s, 9H), 1,98 (s, 3H), 2,70-2,85 (m, 1H), 3,00-3,12 (m, 2H), 3,25-3,35 (m,

1H), 3,85-3,97 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 2H), 4,35-4,46 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,98-7,43 (m, 11H), 8,06-8,18 (m, 1H)

Масс-спектр(FD): m/e (M⁺ +1, 490).

Анализ для C₃₀H₃₆N₂O₄:

Расчет: C, 73,74; H, 7,43; N, 5,52;

Обнаружено: C, 74,00; H, 7,49; N, 5,68.

113

Пример 42

[2'R- (2'R*, 3'S*)]-N-т-Бутил-2- [2' -гидрокси-3'-нафт-2-ил- тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-аминофенил)пентил]бензамид

К холодному раствору (О °С) 50 мг (0,12 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д в 2,0 мл диметилформамида добавляли 22 мг (0,14 ммол) 2-метил-3-аминобензойной кислоты, 16 мг (0,12 ммол) НОВТ, 22 мг (0,12 ммол) EDC и 0,081 мл (0,58 ммол) триэтиламина. Полученную реакционную смесь перемешивали при О °С в течение приблизительно одного часа и затеи в течение шестнадцати часов при комнатной температуре. Реакцию останавливали добавлением воды и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Образовавшиеся слои разделяли и органический слой высушивали, фильтровали и упаривали при пониженном давлении до получения неочищенного остатка. Этот остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 3 % метанол в метиленхлориде), получая 52 мг белого твердого вещества (т.п. 105-106 °С).

Выход: 80 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,89 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,40 (m, 7H), 6,86 (t, J=9,0 Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,68 (br.s, 2H), 3,51 (m, 3H), 3,12 (s, 2H), 3,04 (dd, J=13,4, 10,1 Гц, 1H), 2,92 (dd, J=13,4, 3,3 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

ИК (KBr): 3304, 3068, 1633, 1516, 1321, 1221, 1076, 746 см⁻¹.

Анализ для C₃₃H₃₇N₃O₃S:

Расчет: C, 71,32; H, 6,71; N, 7,56;

Обнаружено: C, 71,54; H, 6,83; N, 7,32.

Пример 43

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2-[2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил- тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-N(метил) аминофенил) пентил] бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 42, используя 100 мг (0,23 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д в 2,0 мл диметилформамида, 42 мг (0,26 ммол) названного соединения Подготовки 28, 32 мг (0,23 ммол) НОВТ, 45 мг (0,23 ммол) EDC и 0,16 мл (1,20 ммол) триэтиламина. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 2% метанол в метиленхлориде), получая 102 мг белого твердого вещества (т.п. 111-113 °С).

Выход: 76%.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,89 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,52-7,21 (m, 9H), 7,00 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,62 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,41 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,09 (d, J=5,8 Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Анализ для C₃₄H₄₉N₃O₃S:

114

Расчет: C, 71,67; H, 6,89; N, 7,37;

Обнаружено: C, 71,92; H, 6,74; N, 7,42.

Пример 44

[2'R- (2'R*, 3'S*)]-N-т-Бутил-2- [2' -гидрокси-3'-нафт-2-ил- тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-хлор-3"-аминнофенил)пентил] бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 42, используя 100 мг (0,23 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д в 2,0 мл диметилформамида, 48 мг (0,28 ммол) 2-хлор-3-аминобензойной кислоты, 32 мг (0,23 ммол) НОВТ, 45 мг (0,23 ммол) EDC и 0,16 мл (1,20 ммол) триэтиламина. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 2 % метанол в метиленхлориде), получая 97 мг белого твердого вещества (т.п. 107-108 °С).

Выход: 72 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,89 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,61-7,23 (m, 9H), 6,95 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,52 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,05 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,01 (m, 3H), 1,49 (s, 9H).

Анализ для C₃₂H₃₄ClN₃O₃S:

Расчет: C, 66,71; H, 5,95; N, 7,29;

Обнаружено: C, 66,85; H, 6,06; N, 7,42.

Пример 45

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2- [2'-гидрокси-3'-нафт-2- илтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-бром-3"-аминофенил) пентил] бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 42, используя 100 мг (0,23 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д в 2,0 мл диметилформамида, 61 мг (0,28 ммол) 2-бром-3-аминобензойной кислоты, 32 мг (0,23 ммол) НОВТ, 45 мг (0,23 ммол) EDC и 0,16 мл (1,20 ммол) триэтиламина. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 2 % метанол в метиленхлориде), получая 102 мг белого твердого вещества (т.п. 110-112 °С).

Выход: 71 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,88 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,60-7,25 (m, 9H), 6,95 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,52 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,1 (d, J=6,1 Гц, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 1,49 (s, 9H).

Анализ для $C_{32}H_{34}BrN_3O_3S$:
Расчет: C, 61,93; H, 5,52; N, 6,77;

115

Обнаружено: C, 61,82; H, 5,83; N, 6,63.

Пример 46

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2- [2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил- тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 42, используя 75 мг (0,18 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д в 2,0 мл диметилформамида, 32 мг (0,21 ммол) поименованного соединения Подготовки 23В, 24 мг (0,18 ммол) НОВТ, 34 кг (0,18 ммол) EDC и 0,12 мл (0,88 ммол) триэтиламина. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 1 % метанол в метиленхлориде), получая 52 мг белого твердого вещества (т.п. 119-120 °С)

Выход: 53 %.

ИК (KBr): 3297, 1636, 1518, 1284, 1221, 1073, 746 cm^{-1} .

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,48 (m, 6H), 6,79 (m, 4H), 6,52 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,49 (m, 3H), 3,03 (dd, J=13,4, 10,2 Гц, 1H), 2,97 (dd, J=13,4, 3,4 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Анализ для $C_{33}H_{36}N_2O_4S$:

Расчет: C, 71,19; H, 6,52; N, 5,03;

Обнаружено: C, 70,95; H, 6,59; N, 4,87.

Пример 47

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2- [2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил- тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-5"-аминофенил) пентил] бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 42, используя 100 мг (0,23 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д в 2,0 мл диметилформамида, 44 мг (0,28 ммол) названного соединения Подготовки 29, 32 мг (0,23 ммол) НОВТ, 45 кг (0,23 ммол) EDC и 0,16 мл (1,20 ммол) триэтиламина. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 2 % метанол в метиленхлориде), получая 101 мг белого твердого вещества (т.п. 106-107 °С).

Выход: 79 %.

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,89 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,40-7,25 (m, 7H), 6,85 (t, J=9,0 Гц, 1H), 6,62 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,43 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,08 (d, J=5,8 Гц, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,70 (br.s, 2H), 3,50 (m, 3H), 3,04 (dd, J=13,3, 10,1 Гц, 1H), 2,92 (dd, J=13,3, 3,2 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

Анализ для $C_{33}H_{37}N_3O_3S$:

Расчет: C, 71,32; H, 6,71; N, 7,56;

Обнаружено: C, 71,64; H, 6,93; N, 7,45.

Пример 48

116

[2'R- (2'R*, 3S*)] -N-т-Бутил-2- [2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил- тионетил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил]-1-нафтиламид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 42, используя 100 кг (0,21 ммол) поименованного соединения Подготовки 26Г в 2,0 мл диметилформамида, 35 мг (0,23 ммол) поименованного соединения Подготовки 23В, 29 мг (0,21 ммол) НОВТ, 40 мг (0,21 ммол) EDC и 0,15 мл (1,10 ммол) триэтиламина. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 1,5 % метанол в метиленхлориде), получая 106 мг белого твердого вещества (т.п. 115-117 °С).

Выход: 82 %.

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,90 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,53-7,24 (m, 11H), 6,85 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,63 (d, J=5,7 Гц, 1H), 6,51 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 3,10 (dd, J=12,9, 9,7 Гц, 1H), 2,88 (dd, J=12,9, 3,2 Гц, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Анализ для $C_{37}H_{38}N_2O_4S$:

Расчет: C, 73,24; H, 6,31; N, 4,62;

Обнаружено: C, 73,467 H, 6,70; N, 4,35.

Пример 49

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2-[2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил- тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-хлор-3"-аминофенил)пентил] -1-нафтиламид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 42, используя 100 мг (0,21 ммол) поименованного соединения Подготовки 26Г в 2,0 мл диметилформамида, 39 мг (0,23 ммол) 2-хлор-3-аминобензойной кислоты, (29 мг (0,21 ммол) НОВТ, 40 мг (0,21 топ) EDC и 0,15 мл (1,10 ммол) триэтиламина. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 1,5 % метанол в метиленхлориде), получая 97 мг белого твердого вещества (т.п. 110-112 °С).

Выход: 74 %.

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,90 (s, 1H), 7,81 (m, 4H), 7,75-7,21 (m, 9H), 6,95 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,51 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,12 (d, J=5,9 Гц, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 1,49 (s, 9H).

Анализ для $C_{36}H_{36}ClN_3O_3S$:

Расчет: C, 69,05; H, 5,79; N, 6,71;

Обнаружено: C, 69,21; H, 5,85; N, 6,54.

Пример 50

[2'R- (2'R*, 3'5*)]-N-т-Бутил-2- [2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил- тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(3"-аминофенил) пентил] бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 42, используя 100 мг (0,23 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д в 2,0 мл диметилформамида, 38 мг (0,28 ммол) 3-аминобензойной кислоты, 32 мг (0,23 ммол) НОВТ, 45 Мг (0,23 ммол) EDC и 0,16 мл (1,20 ммол) триэтиламина. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 2% метанол в метиленхлориде), получая 90 мг белого твердого вещества (т.п. 101-102 °C).

Выход: 72%.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,67 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,61-7,22 (m, 10H), 6,96 (C, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,52 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,04 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,01 (m, 3H), 1,49 (s, 9H).

Анализ для $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

Расчет: C, 70,95; H, 6,51; N, 7,76;

Обнаружено: C, 71,21; H, 6,72; N, 7,72.

Пример 51

[2'R-(2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2- [2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(3'-гидроксифенил) пентил] бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 42, используя 50 мг (0,12 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д в 2,0 мл диметилформамида, 20 мг (0,14 ммол) 3-гидроксibenзойной кислоты, 16 мг (0,12 ммол) НОВТ, 22 мг (0,12 ммол) EDC и 0,081 мл (0,58 ммол) триэтиламина. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 50 % этилацетат в гексане), получая 36 мг белого твердого вещества (т.п. 125-128 °C).

Выход: 57 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,87 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,20-7,50 (m, 7H), 6,95-7,15 (m, 4H), 6,80 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,03 (dd, $J=13,4$, 10,5 Гц, 1H), 2,90 (dd, $J=13,4$, 3,5 Гц, 1H), 1,46 (s, 9H).

HR Масс-спектр для $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

Расчет: m/e 675,1294;

Обнаружено: m/e 675,1311.

Пример 52

(2'R-(2'R*, 3'S*)) -N-т-Бутил-2- [2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2'-метилфенил) пентил] бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 42, используя 50 мг (0,12 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д в 2,0 мл диметилформамида, 19 мг (0,14 ммол) 2-метилбензойной кислоты, 16 мг (0,12 ммол) НОВТ, 22 мг (0,12 ммол) EDC и 0,081 мл (0,58 ммол) триэтиламина. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-

хроматографию (элюирующий раствор - 40 % этилацетат в гексане), получая 33 мг белого твердого вещества (т.п. 85-87 °C).

Выход: 52 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,89 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,15-7,52 (m, 11H), 7,02 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,08 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,48 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,00 (dd, $J=13,4$, 10,2 Гц, 1H), 2,92 (dd, $J=13,4$, 3,6 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

HR Масс-спектр для $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$:

Расчет: m/e 673, 1501;

Обнаружено: m/e 673, 1504.

Пример 53

[2'R-(2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2-[2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3", 5"-диаминофенил) пентил] бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 42, используя 50 мг (0,12 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д в 2,0 мл диметилформамида, 23 мг (0,14 ммол) 2-метил-3,5-диаминбензойной кислоты, 16 мг (0,12 ммол) НОВТ, 22 мг (0,12 ммол) EDC и 0,061 мл (0,58 ммол) триэтиламина. Неочищенное масло очищали флэш-хроматографией (элюирующий раствор - 5 % метанол в метиленхлориде), получая 28 мг белого порошка (т.п. 125-128 °C).

Выход: 42 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,90 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,20-7,53 (m, 10H), 6,35 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,15 (br.m, 1H), 6,01 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,83 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,03 (dd, $J=13,4$, 10,2 Гц, 1H), 2,91 (dd, $J=13,4$, 3,5 Гц, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

HR Масс-спектр для $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$:

Расчет: m/e 703,1719;

Обнаружено: m/e 703,1733.

Пример 54

[2'R-(2'R*, 3'S*)]-N-т-Бутил-2- [2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2", 2"-дихлорфенил) пентил]бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 42, используя 75 мг (0,18 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д в 1,0 мл диметилформамида, 40 мг (0,21 ммол) 2,3-дихлорбензойной кислоты, 24 мг (0,18 ммол) НОВТ, 34 мг (0,18 ммол) EDC и 0,12 мл (0,88 ммол) триэтиламина. Неочищенное масло очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 25-50 % градиент этилацетата в гексане), получая 75 мг белого твердого вещества (т.п. 116-119 °C).

Выход: 74 %.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,20-7,52 (m, 9H), 7,13 (dd, $J=7,9$, 1,2 Гц, 1H), 7,00 (t, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J=9,9$ Гц, 1H), 5,88 (br.s, 1H),

4,52 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,50 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Анализ для $C_{32}H_{32}Cl_2N_2O_3S$:

Расчет: C, 64,53; H, 5,42; N, 4,70;

Обнаружено: C, 64,54; H, 5,50; N, 4,73.

Пример 55

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2-[2' -гидрокси-3'-нафт-2-ил- тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-хлор-5"-аминофенил) пентил]бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 42, используя 75 мг (0,18 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д в 1,0 мл диметилформамида, 36 мг (0,21 ммол) названного соединения Подготовки 29, 24 мг (0,18 ммол) НОВТ, 34 мг (0,18 ммол) EDC и 0,12 мл (0,88 ммол) триэтиламина. Неочищенное масло очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 50 % этилацетат в гексане), получая 90 мг белого твердого вещества (т.п. 109-110 °C).

Выход: 90 %.

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,89 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,21-7,52 (m, 10H), 7,04 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,55 (m, 2H), 5,92 (br.s, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,52 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,02 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Анализ для $C_{32}H_{34}Cl_2N_3O_3S$:

Расчет: C, 66,71; H, 5,95; N, 7,29;

Обнаружено: C, 66,94; H, 6,34; N, 6,92.

Пример 56

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2- [2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил- тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-хлор-3"-гидроксифенил) пентил]бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 42, используя 75 мг (0,18 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д в 1,0 мл диметилформамида, 36 мг (0,21 ммол) названного соединения Подготовки 14, 24 мг (0,18 ммол) НОВТ, 34 мг (0,18 ммол) EDC и 0,12 мл (0,88 ммол) триэтиламина. Неочищенное масло очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 25-50 % градиент этилацетата в гексане), получая 71 мг белого твердого вещества (т.п. 104-105 °C).

Выход: 71 %

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,90 (d J=1,0 Гц, 1H), 7,7

(m, 3H), 7,19-7,52 (m, 8H), 7,00 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,64 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,50 (d, J=6,1 Гц, 1H), 3,05 (dd, J=13,4, 10,2 Гц, 2H), 2,94 (dd, J=13,4, 3,6 Гц, 1H), 1,45 (s, 9H).

Анализ для $C_{32}H_{33}ClN_2O_4S$:

Расчет: C, 66,59; H, 5,76; N, 4,85;

Обнаружено: C, 66,64; H, 5,90; N, 4,93.

Пример 57

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2-[2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил- тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(изохинолин-5"-ил)пентил]-бензамид

К раствору 0,40 г (0,95 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д и 134 мл (1,22 ммол) N-метилморфолина в 15 мл тетрагидрофурана добавляли 0,45 г (1,33 ммол) поименованного соединения Подготовки 30В. Реакцию проводили в течение приблизительно 8 часов, после чего реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Образовавшиеся слои разделяли и органический слой промывали последовательно водой и соевым раствором и затем концентрировали, получая неочищенный материал. Этот неочищенный материал очищали, используя флэш-хроматографию (диоксид кремния; элюирующий раствор - 4% метанол в метиленхлориде), получая 0,53 г белого твердого вещества (т.п. 109-112 °C).

Выход: 97 %.

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 9,19 (s, 1H), 8,50 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,23 (d, J=5,9 Гц, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,56 (m, 3H), 7,43 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,88 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,05 (br.s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,51 (d, J=6,3 Гц, 2H), 3,01 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

ИК (неразбавленный тонкий слой): 3428, 3019, 2978, 1647, 1514, 1215, 758 см⁻¹.

HR Масс-спектр для $C_{35}H_{36}N_3O_3S$ (MH^+):

Расчет: 578,2477;

Обнаружено: 578,2468.

Анализ для $C_{35}H_{35}N_3O_3S^*0,17 CH_2Cl_2$:

Расчет: C, 71,33; H, 6,02; N, 7,10; s, 5,41;

Обнаружено: C, 71,35; H, 6,00; N, 7,09; 3, 5,44.

Пример 58

[2'R-(2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2- [2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил- тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(1", 2", 3", 4" -тетрагидро-изохинолин-5"-ил)пентил]бензамид

К раствору 0,15 г (0,26 ммол) названного соединения Примера 57 в 6 мл уксусной кислоты добавляли 0,08 г (1,27 ммол) цианборгидрида натрия. Реакцию проводили в течение приблизительно 1 часа, после чего ее останавливали добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия. Желаемое соединение затем экстрагировали, используя этилацетат, и органические экстракты промывали последовательно водой и соевым раствором и затем упаривали при пониженном давлении

до получения пены. Эту пену очищали, используя флэш-хроматографию (диоксид кремния; элюирующий раствор - 4 % метанол в метиленхлориде), получая 0,10 г белого аморфного твердого вещества (т.п. 197-199 °C).

Выход: 66 %.

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,65 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,50-7,20 (m, 7H), 7,06 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,59 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,48 (br.s, 1H), 4,00 (br.s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,98 (d,

J=6,0 Гц, 3H), 2,89 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), OH не наблюдали.

ИК (неразбавленный тонкий слой): 3418, 3281, 3019, 1632, 1516, 1215, 756;

HR Масс-спектр для $C_{35}H_{40}N_3O_3S$:

Расчет: 582,2790;

Обнаружено: 582,2792.

Анализ для $C_{35}H_{35}N_3O_3S \cdot 0,17 CH_2Cl_2$;

Расчет: C, 70,85; H, 6,65; N, 7,05; S, 5,38;

Обнаружено: C, 70,85; H, 6,74; N, 7,16; S, 5,42.

Пример 59

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-Т-Бутил-2-[2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2-N(метил)-1", 2", 3", 4" - тетрагидроизохинолин-5"-ил)пентил]бензамид

К горячему раствору (60 °C) 0,11 г (0,19 ммоль) названного соединения Примера 57 в 3 мл тетрагидрофурана добавляли 53 мг (1,40 ммоль) боргидрида натрия и 75 мкл муравьиной кислоты. После приблизительно 1 часа реакцию останавливали добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия. Желаемое соединение экстрагировали, используя этилацетат, и органические экстракты промывали последовательно водой и соевым раствором и затем концентрировали, получая пену. Эту пену очищали, используя флэш-хроматографию (диоксид кремния; элюирующий раствор - 5 % метанол в метиленхлориде), получая 0,05 г белого аморфного твердого вещества (т.п. 110-113 °C).

Выход: 44 %.

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,86 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,50-7,20 (m, 7H), 7,00 (m, 3H), 6,46 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,13 (d, J=5,0 Гц, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,20-2,90 (m, 4H), 2,60 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

ИК (неразбавленный тонкий слой): 3432, 3019, 2976, 1645, 1516, 1215, 756 cm^{-1} .

HR Масс-спектр для $C_{36}H_{42}N_3O_3S$ (MH^+):

Расчет: 596,2947;

Обнаружено: 596,2939.

Анализ для $C_{36}H_{41}N_3O_3S \cdot 0,32 CH_2Cl_2$:

Расчет: C, 70,02; H, 6,74; N, 6,75; S, 5,15;

Обнаружено: C, 70,03; H, 6,74; N, 6,81; S, 5,24.

121

Пример 60

[2'R- (2'R*, 3'S*)]-N-т-Бутил-2-[2'-гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(1", 2", 3", 4" - тетрагидроизохинолин-5"-ил) пентил]бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 58.

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7,42 (m, 10H), 7,00 (m, 3H), 6,28 (d, J =9,4 Гц, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,95 (bs, 3H), 2,80-3,20 (m, 7H), 2,62 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Анализ для $C_{31}H_{37}N_3O_3 \cdot MeOH$:

Расчет: C, 72,29; H, 7,77; N, 7,90;

Обнаружено: C, 72,61; H, 7,58; N, 7,61.

Пример 61

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2-[2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(нафт-1"-ил)пентил]бензамид

К холодному раствору (0 °C) 100 мг (0,23 ммоль) поименованного соединения Подготовки 25Д в 2,0 мл диметилформамида добавляли 45 мг (0,26 ммоль) нафталин-1-карбоновой кислоты, 32 мг (0,23 ммоль) НОВТ, 45 мг (0,23 ммоль) EDC и 0,16 мл (1,20 ммоль) триэтиламина. Реакцию проводили в течение приблизительно 1 часа при 0 °C и 16 часов при комнатной температуре, после чего реакционную смесь разбавляли 10 мл этилацетата. Полученную смесь промывали водой, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и затем упаривали при пониженном давлении до получения остатка, этот остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 1 % метанол в метиленхлориде), получая 82 мг белого твердого вещества (т.п. 92-95 °C).

Выход: 63%.

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,35 (br.s, 1H), 7,95-7,68 (m, 7H), 7,62-7,30 (m, 10H), 6,71 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,10 (d, 6,2 Гц, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,51 (d, J=B. 9 Гц, 2H), 3,0 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

Анализ для $C_{36}H_{36}N_3O_3S$;

Расчет: C, 74,97; H, 6,29; N, 4,86;

Обнаружено: C, 75,13; H, 6,45; N, 4,49.

Пример 62

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2-[2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(индол-4"-ил)пентил]бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 61, используя 100 мг (0,23 ммоль) соединения Подготовки 25Д, 42 мг (0,26 ммоль) названного соединения Подготовки 32, 32 мг (0,23 ммоль) НОВТ, 45 мг (0,23 ммоль) EDC и 0,16 мл (1,20 ммоль) триэтиламина в 2,0 мл диметилформамида. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 1 % метанол в мети-

ленхлориде), получая 43 мг белого твердого вещества (т.п. 109-110 °C).

Выход: 35%.

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,45 (br.s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,57-7,23 (m, 10H), 7,19-6,89 (m, 3H), 6,24 (d, J=6,2 Гц, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)

Анализ для $C_{34}H_{36}N_3O_3S$:

Расчет: C, 72,18; H, 6,247 N, 7,43;

Обнаружено: C, 72,31; H, 6,37; N, 7,22.

Пример 63

339

122

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2-[2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(хинолин-5"-ил) пентил] бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 57, используя 0,060 г (0,15 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д, 42 мкл (0,38 ммол) N-метилморфолина и 0,074 г (0,38 ммол) названного соединения Подготовки 31 в 2 мл тетрагидрофурана, получая 0,045 г белого твердого вещества.

Выход: 54 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,85 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,75 (d, J=8,21 Гц, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,64 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,69 (dd, J=14, 3,09 Гц, 1H) 3,23 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).

ИК (KBr): 3485, 3429, 3279, 3061, 2964, 1638, 1543, 1454, 1364, 1319, 1219, 1072, 806, 746 см⁻¹.

HR Масс-спектр для C₃₅H₃₆N₃O₃S (M⁺):

Расчет: 578,2477;

Обнаружено: 578,2491.

Анализ для C₃₅H₃₅N₃O₃S*0,6H₂O:

Расчет: C, 71,42; H, 6,20; N, 7,14; S, 5,45;

Обнаружено: C, 71,44; H, 6,16; N, 7,19; S, 5,41.

Пример 64

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2- [2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(1", 2", 3", 4"-тетрагидрохинолин-5"-ил) пентил]бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 58, используя 0,023 г (0,36 ммол) цианборгидрида натрия, 0,041 г (0,07 ммол) названного соединения Примера 63 и 2 мл уксусной кислоты, получая 0,024 г белого аморфного твердого вещества.

Выход: 60%.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,88 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,42 (m, 6H), 6,79 (t, J=7,73 Гц, 1H), 6,54 (d, J=7,28

123

Гц, 1H), 6,44 (d, J=8,15 Гц, 2H), 6,10 (br. 1H), 5,91 (br.s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,24 (t, J=5,50 Гц, 2H), 2,89 (m, 4H) 1,85 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

ИК (KBr): 3450, 2972, 1638, 1618, 1591, 1512, 1454, 1309, 1119, 1134, 1086, 814, 698, 621 см⁻¹.

HR Масс-спектр для C₃₅H₄₀N₃O₃S (M⁺):

Расчет: 582,2790;

Обнаружено: 582,2792.

Пример 65

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2-[2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(индолин-4"-ил)пентил] бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 61, используя 100 мг (0,23 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д, 42 мг (0,26 ммол)

названного соединения Подготовки 32, 32 мг (0,23 ммол) НОВТ, 45 мг (0,23 ммол) EDC и 0,16 мл (1,20 ммол) триэтиламина в 2,0 мл диметилформамида. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 1,5% метанол в метиленхлориде), получая 12 мг белого твердого вещества (т.п. 83-84 °C)

Выход: 9%.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,99 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,69-7,23 (m, 10H), 7,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,60 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,99 (d, J=6,2 Гц, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,44 (m, 6H), 3,01 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Анализ для C₃₄H₃₇N₃O₃S:

Расчет: C, 71,92; H, 6,577 N, 7,40;

Обнаружено: C, 72,21; H, 6,72; N, 7,26.

Пример 66

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2- [2' -гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(хинолин-4"-ил)пентил] бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 61, используя 100 мг (0,23 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д, 45 мг (0,26 ммол) хинолин-4-карбоновой кислоты, 32 мг (0,23 ммол) НОВТ, 45 мг (0,23 ммол) EDC и 0,16 мл (1,20 ммол) триэтиламина в 2,0 мл диметилформамида. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 1,5 % метанол в метиленхлориде), получая 42 мг белого твердого вещества (т.п. 85-92 °C).

Выход: 32 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,59 (s, 1H), 8,33 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80-7,71 (m, 4H), 7,69-7,25 (m, 8H), 7,15 (s, 1H), 6,88 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,51 (d, 6,2 Гц, 2H), 3,02 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Анализ для C₃₅H₃₅N₃O₃S:

124

Расчет: C, 72,76; H, 6,11; N, 7,27;

Обнаружено: C, 72,91; H, 6,33; N, 7,36.

Пример 67

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2-[2' -гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3'-нитрофенил) пентил] бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 61, используя 100 мг (0,23 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д, 47 мг (0,26 тол) 2-метил-3-нитробензойной кислоты, 32 мг (0,23 ммол) НОВТ, 45 мг (0,23 ммол) EDC и 0,16 мл (1,20 киол) триэтиланина в 2,0 мл диметилформамида. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 1 % метанол в метиленхлориде), получая 100 мг белого твердого вещества (т.п. 50- 81 °C).

339

Выход: 74 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,65-7,25 (m, 9H), 7,10 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,97 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,44 (In, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,03 (dd, $J=13,3$, 10,2 Гц, 1H), 2,28 (dd, $J=13,5$, 2,8 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Анализ для $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$:

Расчет: C, 67,67; H, 6,027 N, 7,17;

Обнаружено: C, 67,837 H, 5,93; N, 7,05.

Пример 68

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2- [2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(3"-нитро-6"-метилфенил) пентил]бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 61, используя 100 мг (0,23 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д, 47 мг (0,26 ммол) 2-метил-5-нитробензойной кислоты, 32 мг (0,23 ммол) НОВТ, 45 мг (0,23 ммол) EDC и 0,16 мл (1,20 ммол) триэтиламина в 2,0 мл диметилформамида. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 1 % метанол в метиленхлориде), получая 102 мг белого твердого вещества (т.п. 85- 88 °C).

Выход: 75 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,17 (s, 1H), 5,07 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,59-7,22 (m, 10H), 6,71 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,03 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,9 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,45 (d, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,03 (dd, $J=13,3$, 9,61 Гц, 1H), 2,9 (dd, $J=13,3$, 3,72 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Анализ для $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$:

Расчет: C, 67,67; H, 6,027 N, 7,17;

Обнаружено: C, 67,92; H, 6,22; N, 7,02.

125

Пример 69

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2- [2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил- тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(1" -N(метил) индол-4"-ил) пентил] бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 61, используя 100 мг (0,23 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д, 46 мг (0,26 ммол) 1-N-метил-4-карбоновокислого индолина, 32 мг (0,23 ммол) НОВТ, 45 мг (0,23 ммол) EDC и 0,16 мл (1,20 ммол) триэтиламина в 2,0 мл диметилформамида. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 1 % метанол в метиленхлориде), получая 42 мг белого твердого вещества (т.п. 86-89 °C).

Выход: 31 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,88 (s, 1H), 7,79-7,65 (m, 3H), 7,53-6,95 (m, 13H), 6,22 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Анализ для $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

Расчет: C, 72,51; H, 6,43; N, 7,25;

Обнаружено: C, 72,83; H, 6,51; N, 7,15.

Пример 70

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2- [2'-гидрокси-3'-нафт-2 -ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3", 4" -дигидроксифенил) пентил]бензамид

Названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 61, используя 100 мг (0,23 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д, 44 мг (0,26 ммол) поименованного соединения Подготовки 33В, 32 мг (0,23 ммол) НОВТ, 45 мг (0,23 ммол) EDC и 0,16 мл (1,20 ммол) триэтиламина в 2,0 мл диметилформамида. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 2,5 % метанол в метиленхлориде), получая 76 мг белого твердого вещества (т.п. 121-123 °C).

Выход: 58 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,55-7,22 (m, 10H), 6,85 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,61 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 6,50 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,12 (dd, $J=13,1$, 10 Гц, 1H), 2,87 (dd, $J=13,1$, 3,1 Гц, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Анализ для $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$:

Расчет: C, 69,21; H, 6,34; N, 4,89;

Обнаружено: C, 69,43; H, 6,72; N, 4,172.

Пример 71

[2'R- (2'R*, 3'S*)] -N-т-Бутил-2-[2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(3"-гидроксифенил)пентил]- бензамид

Желаемое названное соединение получали в

126

соответствии с методикой, детально описанной в Примере 61, используя 100 мг (0,23 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д, 45 мг (0,26 ммол) 2-хлор-4-аминобензойной кислоты, 32 мг (0,23 ммол) НОВТ, 45 мг (0,23 ммол) EDC и 0,16 мл (1,20 ммол) триэтиламина в 2,0 мл диметилформамида. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 2 % метанол в метиленхлориде), получая 92 мг белого твердого вещества (т.п. 102-104 °C).

Выход: 69 %.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,88 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,61-7,23 (m, 9H), 6,95 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,51 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,06 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,01 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

Анализ для $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$:

Расчет: C, 66,71; H, 5,95; N, 7,29;

Обнаружено: C, 66,92; H, 5,97; N, 7,16.

Пример 72

339

[2'R- (2'R*, 3'S*)]-N-т-Бутил-2-[2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-5"-гидроксифенил) пентил]бензамид

Желаемое названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 61, используя 100 мг (0,23 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д, 47 мг (0,26 ммол) поименованного соединения Подготовки 29Б, 32 мг (0,23 ммол) НОВТ, 40 мг (0,23 ммол) EDC и 0,16 мл (1,20 ммол) триэтиламина в 2,0 мл диметилформамида. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 3 % метанол в метиленхлориде), получая 86 мг белого твердого вещества (т.п. 104-106 °С).

Выход: 67 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,60-7,22 (m, 9H), 6,92 (t, J=7,5 Гц, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,50 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 3,01 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Анализ для C₃₃H₃₇N₃O₃S:

Расчет: C, 71,32; H, 6,71; N, 7,56;

Обнаружено: C, 71,567 H, 6,76; N, 7,52.

Пример 73

[2'R- (2'R*, 3'S*)]-N-т-Бутил-2-[2'-гидрокси-3'-нафт-2-ил-тиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(3"-гидрокси-4"-аминофенил) пентил]бензамид

Желаемое названное соединение получали в соответствии с методикой, детально описанной в Примере 61, используя 100 мг (0,23 ммол) поименованного соединения Подготовки 25Д, 40 мг (0,26

127

ммол) 3-гидрокси-4-аминобензойной кислоты, 32 мг (0,23 ммол) НОВТ, 45 мг (0,23 ммол) EDC и 0,16 мл (1,20 ммол) триэтиламина в 2,0 мл диметилформамида. Неочищенный остаток очищали, используя флэш-хроматографию (элюирующий раствор - 3 % метанол в метиленхлориде), получая 43 мг белого твердого вещества (т.п. 119-122 °С).

Выход: 34 %.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,91 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,60-7,20 (m, 10H), 6,96 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,55 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,1 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

Анализ для C₃₃H₃₅N₃O₄S:

Расчет: C, 68,92; H, 6,33; N, 7,53;

Обнаружено: C, 69,12; H, 6,57; N, 7,32.

Реакционная схема III демонстрирует структуры соединений в приведенных ниже примерах 74 (А-М).

Пример 74

Пример А

N-(Бензилоксикарбонил-3-(2-тиенил)-D,L-аланин

339

В колбу емкостью 500 мл помещали 3,0 г 3-(2-тиенил)-D,L-аланина (оптически активный материал в L-форме выпускается фирмами Aldrich или SIGMA и может применяться для получения оптически активного продукта) в смеси, состоящей из 75 мл H₂O и 60 мл диоксана, и к ним добавляли 5,6 г K₂CO₃, с последующим добавлением 2,85 мл карбобензилоксихлорида. Смесь быстро перемешивали в течение 1 часа. ТСХ (21/7/7/9, EtOAc/AcOH /CH₃CN/ H₂O) показала, что исходный материал реакции исчерпан. Наблюдали появление нового продукта с более высоким значением R_f. Диоксан упаривали и водный слой промывали Et₂O (75 мл). Водный слой смешивали с CH₂Cl₂ (150 мл) и значение его pH подводили к 2,0 с помощью 5 н HCl. Желаемый N-(бензилоксикарбонил)-3-(2-тиенил) - D,L-аланин экстрагировали с помощью CH₂Cl₂. Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая 5,05 г желаемого N-(бензилоксикарбонил)-3-(2-тиенил)-D,L-аланина (выход 98 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,37 (m, 5H), 7,18 (d, J=4 Гц, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,35 (d, J=8 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,7 (m, 1H) и 3,4 (m, 2H).

Пример Б

N-(Бензилоксикарбонил)-3-(2-тиенил)-L-аланин-т-бутиламид

В колбу емкостью 500 мл помещали 8,06 г поименованного соединения Примера А, N-(бензилоксикарбонил)-3-(2-тиенил)-L-аланина в 130 мл THF. Соединение охлаждали до 0 °С. В колбу добавляли N-метилморфолин (4,23 мл) с

128

последующим добавлением в течение двух минут изобутилхлорформиата (4,04 мл). Смесь перемешивали в течение 15-20 минут, после чего к ней добавляли 3,74 мл т-бутиламина. Охлаждение убирали и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Смесь упаривали на роторном испарителе и остаток растворяли в этилацетате. Остаток промывали последовательно H₂O, HCl и насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до состояния масла. Масло растворяли в 100 мл горячего гексана и охлаждали в рефрижираторе в течение ночи, получая твердое вещество. Гексан декантировали, после чего осадок высушивали, получая 9,25 г твердого N-(карбобензилокси)-3-(2-тиенил)-L-аланин-т-бутиламида (выход 97 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,37 (s, 5H), 7,2 (d, J=4 Гц, 1H), 6,95 (dd, J=4Гц, 8 Гц, 1H), 6,87 (d, J=4 Гц, 1H), 5,52 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,27 (m, 2H) и 1,23 (s, 9H).

Пример В

N-т-Бутил-5-бензилоксикарбонил-(4, 5, 6, 7) - тетрагидро-тие-но[3,2-с]пиридин-6S-N-т-бутилкарбоксамида

В колбу емкостью 50 мл помещали 500 мг поименованного соединения Примера Б, N-(бензилоксикарбонил)-3-(2-тиенил)-L-аланин-т-бутиламида в 12 мл 1,1,2 трихлорэтана. К содержимому колбы добавляли 2 мл TFA с последующим добавлением 2 мл диметоксиметана. Смесь кипятили с обратным холодильником, контролируя прохождение реакции с помощью ТСХ каждые пять минут. По истечении 15 минут ТСХ показала, что исходный материал реакции исчерпан. По получении в основном желаемого продукта, нагревание убрали и содержимое колбы выливали в 30 мл H₂O, содержащей 3,5 г K₂CO₃ и 40 мл CH₂Cl₂. Продукт переносили в делительную воронку, органическую фазу отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до состояния масла. Продукт очищали флэш-хроматографией, используя 25 г (SiO₂) и 3 % EtOAc /CH₂Cl₂. В результате получали 357 мг N-т-бутил-5-бензилоксикарбонил (4,5,6,7)-тетрагидро-тиено[3,2-с]пиридин-6S-N-т-бутилкарбоксамида (выход 69 %).

Соблюдение интервала времени в пятнадцать минут от начала дефлегмации до удаления источника нагревания и немедленное последующее смешивание очень важны для избежания побочных реакций.

¹H ЯМР (300 МГц, d₆ ДМСО): δ 7,35 (m, 7H), 6,83 (m, 1H), 5,15 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,35 (m,

2H), 3,10 (m, 2H) и 1,10 (s, 9H).
Масс-спектр: m/e 372 (M⁺)

Пример Г

[6S-(6R*, 3aS*, 7aR*)]-N-(Бензилоксикарбонил)-октагидротиено[3, 2-с]пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида

В сосуд для гидрирования под высоким давлением помещали поименованное соединение Примера В, N-т-бутил-5-бензилоксикарбонил- (4,5,6,7)-тетрагидротиено [3,2-с] пиридин-6S-N-т-бутилкарбоксамида (10,5 г), и 105 г 5 % палладия на угле в 1100 мл THF и 525 мл EtOH. Смесь помещали в атмосферу H₂ (3000 psi) при 80 °C на 24 часа. Реакционную смесь охлаждали, катализатор отфильтровывали и промывали 20 % MeOH/CHCl₃. Органические фазы объединяли и концентрировали до состояния неочищенного масла. Масло растворяли в CH₂Cl₂ и подвергали флэш-хроматографии на 250 г (SiO₂), элюируя 2 % MeOH/CH₂Cl₂. Желаемый цис-изомер (основной) в результате хроматографии получается в очищенном виде с небольшой примесью минорного изомера. Эту смесь перекристаллизовывали, растворяя в 1,5 мл MeOH, добавляя 20 мл Et₂O, с последующим добавлением 120 мл гексана, после чего смесь помещали в рефрижератор на ночь. Полученные кристаллы отделяли фильтрованием, промывали холодным гексаном и высушивали под вакуумом, получая 2,54 г цис-

изомера [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*)]-N-(бензилоксикарбонил) октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида (выход 24 %).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,37 (s, 5H), 6,0 и 5,5 (br.s, 1H), 5,18 (br.s, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,87 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,70 (m, 1H) и 1,15 (br.s, 9H)

Масс-спектр: m/e 377 (M⁺ +1).

Пример Д

[6S-(6R*, 3aS*, 7aR*)] -Октагидротиено[3,2-с] пиридин-6-N-т- бутилкарбоксамида

В колбу емкостью 100 мл помещали 2,41 г поименованного соединения Примера Г, [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*)]-N-(бензилоксикарбонил) -октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида в 12 мл смеси 1:1 CH₃CN/CH₂Cl₂. К раствору добавляли первую порцию триметилсилилиодида (TMSI) (1,9 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли вторую порцию TMSI (0,94 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Добавляли третью порцию TMSI (0,48 мл) и перемешивали в течение 30 минут. ТСХ (5 % EtOAc/CH₂Cl₂) показала, что исходный материал реакции исчерпан. Реакционную смесь разбавляли 30 кл диэтилового эфира, 40 мл H₂O и 6 мл 1 н HCl. Слой эфира отделяли и промывали 15 мл 0,1 н HCl. Объединенные эфирные слои отбрасывали, а водные промывки объединяли. К ним добав-

339

130

ляли насыщенный раствор NaHCO₃, для подведения pH водного слоя до 8. Водный слой экстрагировали дважды 200 мл CH₂Cl₂, органические слои объединяли и высушивали над Na₂SO₄. Раствор фильтровали и концентрировали, получая 1,3 г (выход 84 %) желаемого [6S-(6R*,3aS*, 7aR*)]-октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 6,43 (s, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,17 (m, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,55 (m, 2H) и 1,32 (s, 9H).

[α]_D (EtON) = -179,1° (при 25 °C).

Пример Е

[6S- (6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-5-[2-Гидрокси-4-фенилтио-3-(бензооксикарбонил)-аминобутил] -октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида

В колбу емкостью 100 мл помещали 1,45 г [1'R-(1'R*, 1S*)]-1-[(1'-N- (бензилоксикарбонил) amino-2'-(фенилтио)этил] оксирана (полученного после Подготовки 8Д, [1'R- (1'R*, 1S*)] -1- [(1'-N (бензилоксикарбонил) amino-2'-(фенилтио)этил]оксиран может также быть получен как показано в Примере Н ниже)) и 1,07 г поименованного соединения Примера 75, [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*)]октагидротиено[3,2-с]пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида в 30 мл EtOH и смесь нагревали до 65 °C в течение 60 часов. Реакционную смесь

концентрировали до состояния пены и очищали на хроматотроне (4000 микронная пластина), элюируя 1 % MeOH/CH₂Cl₂. Нужные фракции концентрировали, получая 1,8 г желаемого [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-5-[2-гидрокси-4-фенилтио-3-(бензоксикарбонил)-аминобутил]-октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида. Несколько фракций в начале разделения, содержащих смесь веществ, объединяли, получая 326 мг смеси, которую снова очищали хроматографически в тех же самых условиях на 2000 микронной пластине. В результате получали дополнительные 228 мг желаемого [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-5-[2-гидрокси-4-фенилтио-3-(бензоксикарбонил)-аминобутил] октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида. Общий выход полученного [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-5-[2-гидрокси-4-фенилтио-3-(бензоксикарбонил)-аминобутил] -октагидротиено [3,2-с]пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида составил 80,5%.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,30 (m, 10H), 5,80 (m, 2H), 5,08 (AB, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,17 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,98 (m, 4H) и 1,30 (s, 9H).

Пример Ж

131 339

[6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-5-[2-Гидрокси-4-фенилтио-3-аминобутил] -октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида

В колбу емкостью 100 мл помещали 1,8 г поименованного соединения Примера Е, [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-5-[2-Гидрокси-4-фенилтио-3-(бензоксикарбонил)-аминобутил]октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида в 10 мл каждого из CH₂Cl₂ и CH₃CN. К раствору добавляли первую порцию (TMSI) (1,14 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли вторую порцию TMSI (0,72 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Добавляли третью порцию TMSI (0,24 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавляли 40 мл Et₂O и выливали в 30 мл 0,1 н HCl и 60 мл Et₂O. Этанольный слой отделяли и отбрасывали. Водный слой подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали CH₂Cl₂ (2 X 100 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая 1,18 г [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-5-[2-гидрокси-4-фенилтио-3-аминобутил] октагидротиено [3,2-с]пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида (86 % выход) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,38 (m, 2H); 7,28 (m, 2H); 7,20 (m, 1H); 6,23 (s, 2H); 3,65 (s, 1H); 3,28 (m, 3H); 2,90 (m, 4H); 2,70 (m, 2H); 2,58 (m, 1H); 2,43 (m, 1H); 2,34 (m, 1H); 2,05 (m, 4H); 1,80 (m, 3H) и 1,32 (s, 9H).

ИК (CHCl₃): 3430; 3005; 2973; 1670; 15147 14567 1366 и 1090 см⁻¹.

Масс-спектр: m/e 437 (M⁺).

Пример З

[6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] -октагидротиено [3,2-с] пиридин-е-N-т-бутилкарбоксамида

В колбу емкостью 25 мл помещали 40 мг поименованного соединения Примера Ж, [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-5-[2-гидрокси-4-фенилтио-3-аминобутил]-октагидротиено[3,2с]пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида, 14 мг 3-гидрокси-2-метилбензойной кислоты и 12,6 кг НОВТ в 2 мл THF и реакционную смесь охлаждали до -10 °С. К смеси добавляли DCC (18,7 мг), нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течении 85 часов. Реакционную смесь разбавляли 2 мл Et₂O и фильтровали через хлопковую набивку, фильтрат концентрировали и остаток элюировали на хроматотроне (2000 микронная пластина) с помощью 3 % MeOH/CHCl₃. Желаемые фракции концентрировали, получая 44 мг [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)] -2- [2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил)пентил]-

132

октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида (выход 85 %).

Пример И

[6B-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] -октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида соль метансульфоновой кислоты

В колбу емкостью 50 мл помещали 330 мг поименованного соединения Примера З, [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] -октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида в смеси CH₂Cl₂/CH₃CN (4мл/2мл), и к нему, используя микролитровый шприц, добавляли 37,5 мл MeSO₃H. Смесь становилась непрозрачной. Ее разбавляли 1 мл CH₂Cl₂, добавляли Et₂O и гексан и концентрировали. Остаток с гексаном и концентрировали два раза, получая 385 мг желаемой соли метансульфоновой кислоты [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)] -2-(2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил]-октагидротиено [3,2-с]пиридин-е-N-т-бутилкарбоксамида (выход 100 %).

Пример К

[6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'R*)] -5- [2-Гидрокси-4-феннл-3-(бензилоксикарбонил) -аминобутил]-октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида

В колбу емкостью 50 мл помещали 145 мг [1'S-(1'R*, 1R*)]-1-[(1'-N- (бензилоксикарбонил)амино-2'-(фенил)этил] оксирана (может быть получен также как и в Реакционной схеме А (шаги от 1 до 5), приведенной ниже) и 118 мг поименованного соединения Примера Д, [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*)]-октагидротиено[3,2-с]пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида, в виде смеси энантиомеров в 3 мл EtON. Смесь нагревали до 65 °С и выдерживали при этой температуре в течение 20 часов. Далее реакционную смесь концентрировали и неочищенный остаток очищали с помощью хроматофона на 2000 микронной пластине, элюируя 1 % MeOH/CHCl₃ и получая 98 мг [6S(6R* 3aS*, 7aR* 2'S* 3'R*)] -5- [2-гидрокси-4-фенил-3-(бензокарбонил)-аминобутил] октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида (выход 37 %) и 109 мг диастереомера 6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'R*)]-5-[2-гидрокси-4-фенил-3-(бензокарбонил)-аминобутил] октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида.

Использование существенно энантимерно чистого (6S-(6R*, 3aS*, 7aR*)] -

133

339

октагидротиено[3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида вместо [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*)]-октагидротиено[3,2-с]пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида в виде смеси энантиомеров должно приводить к более высокому выходу [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'R)]-5-[2-гидрокси-4-фенил-3-(бензокарбонил)-аминобутил]-октагидротиено [3,2-с]пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида. (См., например. Пример Е, выше.)

Пример Л

[6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'R*)]-5-[2-Гидрокси-4-фенил-3-аминобутил]-октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т- бутилкарбоксамида

В колбу емкостью 25 мл помещали 85 мг поименованного соединения Примера К, [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'R*)]-5-[2-гидрокси-4-фенил-3-(бензокарбонил)-аминобутил]октагидротиено [3,2-с]пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида в смеси CH₃CN/CH₂Cl₂. К раствору порциями в 56, 34 и 11 микролитров соответственно, каждые десять минут добавляли TMSI и перемешивали в течение 1,5 часов. Смесь разбавляли Et₂O (5 мл) и выливали в 15 мл 1 н HCl и Et₂O (20мл). Органическую фазу отделяли и отбрасывали. Водный слой обрабатывали 30 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали CH₂Cl₂ (2 X 50 мл). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до состояния масла, которое кристаллизовали, получая 64 мг [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S , 3'R)]-5-[2-гидрокси-4-фенил-3-аминобутил]- октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида (выход 100%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,28 (m, 5H), 6,38 (s, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,58 (m, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,12 (m, 5H), 1,83 (m, 2H) и 1,35 (s, 9H).

Пример М

[6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'R)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил]-октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида

В колбу емкостью 25 мл помещали 64 мг поименованного соединения Примера Л, [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'R*)]-5-[2-гидрокси-4-фенил-3-аминобутил]-октагидротиено[3,2-с]пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида, 24 мг 3-гидрокси-2-метилбензойной кислоты (получена методом, изложенным в Подготовке 23В) и 22 мг НОВТ*Н₂О в 2 мл THF и смесь охлаждали до -10 °С. После этого к смеси добавляли DCC (32 мг), смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 60 часов. Реакционную смесь разбавляли 2 мл Et₂O, фильтровали через хлопковую набивку, фильтрат концентрировали и остаток элюировали на хрома-

134

тофоне (2000 микронная пластина) градиентом от 1,5 % MeOH/CHCl₃ до 4% MeOH/CHCl₃. Нужные фракции концентрировали, получая 72 кг [6S-(6R*, 3aS*, 7aR *, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-охо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] -октагидротиено (3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамида (выход 85 %).

Пример 75

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] - декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида соль метансульфоновой кислоты

Это соединение получали также как в Примере 23, за исключением того, что пункты Подготовки 8А и 8Г были изменены, как изложено ниже в пункте (1) и, кроме этого, был добавлен изложенный ниже этап образования соли (2).

(1)

В колбу емкостью 2 л добавляли Ph₃P (109,6 г) в 500 мл CH₂Cl₂ и смесь охлаждали до -70 °С. К смеси по каплям в течение 25 минут добавляли раствор диэтилазидодикарбоксилата (66 мл) в 60 мл THF. По истечении 25 минут к смеси по каплям в течение 45 минут добавляли раствор N-карбобензилокси-L-серина (100 г) в 400 мл THF и позволяли смеси нагреться в водяной бане до комнатной температуры в течение двух часов. После этого к смеси добавляли 150 мл THF. В другой колбе раствор тиофенола (46 г) в 1 л THF охлаждали в ледяной бане до 0 °С и обрабатывали порциями измельченного NaNH (10 г), получая вязкий раствор. По прошествии одного часа к раствору тиола-та в течение 30 минут добавляли по каплям, ис-

пользуя капельную воронку, неочищенный раствор лактона. Через 12 часов отфильтровывали белый осадок, который промывали THF. Твердое вещества растворяли в 0,4 н NaHSO₄ и EtOAc, разделяли фазы и органический слой промывали соевым раствором, высушивали и упаривали, получая 85 г 2R-2-N-(бензилоксикарбонил)амино-3-фенилтиопропановой кислоты в виде вязкого масла.

Первоначально полученное твердого вещества, по-видимому, является натриевой солью желаемого продукта. Таким образом, выход реакции и простота выделения могут быть улучшены путем выделения непосредственно натриевой соли.

Неочищенный хлоркетон 3R-1-хлор-2-оксо-3-N-(бензилоксикарбонил)амино-4-фенилтиобутан (16,87 г, 46,4 ммол) добавляли к 1 л абсолютного EtOH и 200 мл THF и раствор охлаждали в CO₂-ацетонной бане (Твн = -78°), после чего к нему по каплям добавляли в течение 1 часа раствор NaBH₄ (2,63 г, 69,5 ммол) в 200 мл абсолютного EtOH (Твн < -75°C). Анализ с помощью ТСХ, проведенный по окончании добавления, показал, что реакция прошла полностью. Реакционную смесь разбавляли 300 мл эфира и реакцию останавливали медленным добавлением 0,4 N NaHSO₃ с перемешиванием, которое вызывало выделение газа. Полученную смесь упаривали при пониженном давлении для удаления большей части EtOH и в нее добавляли дополнительное количество воды. Смесь экстрагировали эфиром, объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали, получая 15,7 г беловатого твердого вещества. Этот материал растирали в порошок с кипящим гексаном (300 мл) и гексан тщательно декантировали в горячем состоянии. Данную процедуру повторяли 10 раз (каждый раз в 300 мл), получая 10,35 г беловатого твердого вещества (один чистый изомер по данным ТСХ). Фильтрат гексана концентрировали, получая 6 г белого твердого вещества, которое откладывали. Растертое в порошок твердое вещество нагревали в 50 мл CH₂Cl₂ и примерно 6 мл гексана и фильтровали в горячем виде. Прозрачному раствору позволяли охладиться до 25 °C, после чего его помещали в морозильник. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали с гексаном, получая 7,157 г белого твердого вещества. Фильтрат объединяли с гексановым фильтратом, полученным ранее, и неочищенным продуктом, полученным при проведении двух мелкомасштабных экспериментов (по 500 мг исходного кетона в каждом), и объединенный материал хроматографировали на SiO₂ (система растворителей от 2:1 гексан-эфир до 1:1 гексан-эфир, насыщенных CH₂Cl₂), получая дополнительно 2,62 г продукта. Общее количество полученного чистого изомера [2S-(2R*, 3S*)]-1-хлор-2-гидроксис-3-N-(бензилоксикарбонил)амино-4-фенилтиобутана составило 10,31 г (выход 50% исходя из кислоты).

$[\alpha]_D = -63, 6^\circ$ (c=1, MeOH).

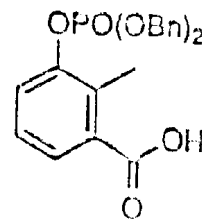
(2)

Образование соли

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[2'-Гидроксис-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид (3,34 г) растворяли в 30 мл MeOH и 30 мл CH₂Cl₂ и к раствору по каплям добавляли раствор метансульфоновой кислоты (596 мг) в 10 мл CH₂Cl₂. По прошествии 10 минут реакционную смесь концентрировали до состояния пены. Неочищенную соль растворяли в 5 мл THF и медленно добавляли к смеси, состоящей из 175 мл этилового эфира и 25 мл гексана, с перемешиванием до получения мелкой суспензии. Суспензию охлаждали в морозильнике, фильтровали в холодное состояние и промывали несколько раз этиловым эфиром с последующим высушиванием в вакуумной печи, получая 3,75 г (96 %) соли метансульфоновой кислоты [3S(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)] -2-[2'-гидроксис-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил -3"- гидроксифенил)пентил] -декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид в виде белого порошка.

Пример 76

3-(Бисбензоксифосфинил)окси-2-метилбензойная кислота



К охлажденному (0 °C) перемешиваемому раствору, содержащему 706 мг (4,67 ммол) 3-гидроксис-2-метилбензойной кислоты в 30 мл пиридина добавляли по каплям в течение 5 минут 10,3 мл (10,21 ммол) 1,0 м раствора гексаметилдисалицида лития. После перемешивания в течение 5 минут к смеси одной порцией добавляли 3,0 г (5,57 ммол) тетрабензилпирофосфата и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между 2,5 н HCl (200 мл) и смесью 50/50 этилацетат/гексан (200 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дважды раствором этилацетат/гексан в отношении 50/50. Органические слои объединяли, промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, очистка неочищенного продукта флэш-хроматографией (элюирование градиентом - 50-70% этилацетат/ гексан/2% уксусная кислота) дала 910 мг светло-желтого масла, которое представляет собой 3-(бисбензоксифосфинил)окси-2-метилбензойную кислоту.

Выход: 47 %

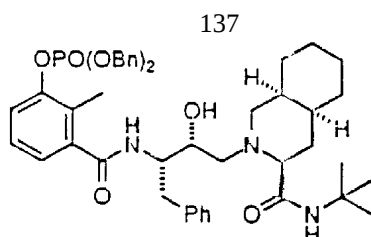
^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,49 (s, 3H), 5,14 (d, $J=8,60$ Гц, 4H), 7,10-7,40 (m, 11H), 7,48 (d, $J=8,09$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=7,80$ Гц, 1H).

ИК (CHCl_3): 3700-2350 (br), 1700, 1457, 1382, 1273, 1240, 1179, 1052, 1034, 1023, 1001, 966, SBI, 851 cm^{-1} .

Масс-спектр (FD): m/e 413 (M^+ , 100).

Пример 77

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"- (бисбензокси фосфинил) оксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида



К охлажденному (-10°C) раствору, содержащему 95 мг (0,23 ммол) поименованного соединения Примера 76, 3-(бисбензокси фосфинил)окси-2-метилбензойной кислоты, 92 мг (0,23 ммол) [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[3'-амино-2'-гидрокси-4'-фенил] бутилдекагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида (см. например Подготовку 1Б) и 31 мг (0,23 ммол) НОВТ в 5 мл безводного THF добавляли одной порцией 48 мг (0,23 ммол) DCC. После перемешивания в течение 3 дней при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через хлопковую набивку. Полученный фильтрат дважды экстрагировали насыщенным карбонатом натрия, промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Очистка продукта радиальной хроматографией (2 мм пластина; элюирующий раствор - 2,5-5% градиент метанола в метилхлориде) дала 1,00 мг белой пены, которая представляет собой [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"- (бисбензокси фосфинил) оксифенил) пентил] - декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида.

Выход: 52%

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,13 (s, 9H), 1,14-2,10 (m, 15H), 2,23-2,36 (m, 2H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,92-3,05 (m, 2H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,30-4,10 (m, 2H), 4,52-4,62 (m, 1H), 5,03-5,13 (m, 4H), 5,65 (s, 1H), 6,62 (d, $J=8,51$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=7,60$ Гц, 1H), 7,02 (t, $J=8,10$ Гц, 1H)

ИК (CHCl_3): 3690, 3600-3100 (133-), 3009, 2929, 2866, 1672, 1603, 1513, 1456, 1368, 1277, 1239, 1182, 1037, 1023, 1001, 967, 880 cm^{-1}

Масс-спектр (FD): m/e 796 (M^+ , 100).

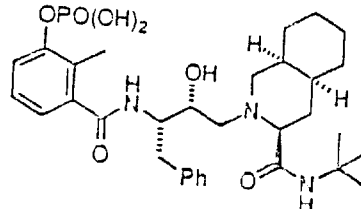
Анализ для $\text{C}_{46}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}_1$:

Расчет: C, 69,417 H, 7,34; N, 5,28.

Обнаружено: C, 69,57; H, 7,33; N, 5,20.

Пример 78

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидрокси фенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида 3"-однозамещенный фосфат



Смесь 86 мг (0,108 ммол) поименованного соединения Примера 77, [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*,

3'R*)]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"- (бисбензокси фосфинил) оксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида и 23 мг 10% палладия на угле в 16 мл метанола перемешивали под одной атмосферой водорода в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали, получая 61 мг белого твердого вещества, которое представляет собой 3"-однозамещенный фосфат [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидрокси фенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида.

Выход: 96 %

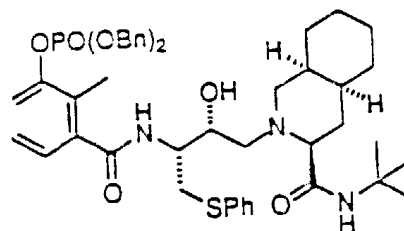
^1H ЯМР (Метанол- d_4): δ 1,32 (s, 9H), 1,33-2,21 (m, 14H), 2,60, 2,75 (m, 1H), 3,18-3,49 (m, 5H), 3,56-3,70 (m, 1H), 3,95-4,35 (m, 3H), 5,47 (s, 1H), 6,71 (d, $J=7,26$ Гц, 1H), 7,02 (t, $J=8,624$ Гц, 1H), 7,15-7,35 (m, 5H), 7,40 (d, $J=8,18$ Гц, 1H).

ИК (KBr): 3800-2400 (br), 1673, 1545, 1456, 1395, 1368, 1222, 1185, 1077, 942, 857, 792 cm^{-1} .

Масс-спектр (FAB): m/e 616,3 (M^+ , 100).

Пример 79

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"- (бисбензокси фосфинил) оксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида



К охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору, содержащему 476 мг (1,16 ммол) поименованного соединения Примера 76, 3-(бисбензокси фосфинил)окси-2-метилбензойной

кислоты, 500 мг (1,16 ммол) (3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*))]-2-[3'-амино-2'-гидрокси-4'-(фенил)тио]бутилдекагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида (см. например, Подготовку 8Ж или Подготовку 8Ж с модификациями Подготовки 8А и 8Г как в Примере 75), 352 мг (3,48 ммол) триэтиламина и 166 мг (1,23 ммол) НОВТ в 8 мл безводного THF, добавляли одной порцией 254 мг (1,23 ммол) DCC. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли этилацетат и фильтровали через хлопковую набивку. Полученный фильтрат дважды экстрагировали насыщенным карбонатом натрия, промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Очистка продукта радиальной хроматографией (6 мм пластина; элюирующий раствор - 30 % градиент этилацетата в гексане) дала 644 мг белой пены, которая представляет собой [3S-(3R*, 4aR*,

8aR*, 2'S*, 3'S*))]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"- (бисбензоксифосфинил) оксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида.

Выход: 67%.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,04 (s, 9H), 1,15-2,61 (m, 19H), 2,89-3,00 (m, 1H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 4,03-4,15 (m, 1H), 4,43-4,58 (m, 1H), 5,00-5,20 (m, 4H), 5,47 (s, 1H), 7,10-7,55 (m, 19H).

ИК (CHCl₃): 3600-3150 (br), 3010, 2975, 2929, 2867, 1670, 1517, 1457, 1440, 1368, 1277, 1239, 1082, 1035, 1025, 1001, 968, 879 см⁻¹.

Масс-спектр (FAB): 828,4 (M⁺, 100).

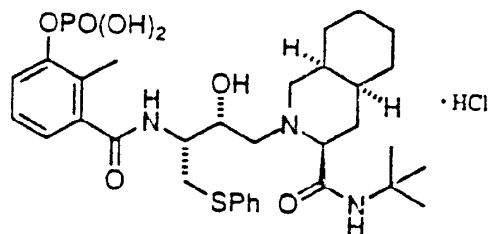
Анализ для C₄₆H₅₈N₃O₇S₁P₁:

Расчет: C, 66,73; H, 7,06; N, 5,07; S, 3,87.

Обнаружено: C, 66,56; H, 7,29; N, 4,82; s, 3,62.

Пример 80

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*))]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида 3"-однозамещенный фосфат гидрохлорид



Смесь, содержащую 505 мг (0,61 ммол) поименованного соединения Примера 79, [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*))]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"- (бисбензоксифосфинил) оксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида и 500 мг 10 % палладия на угле в 20 мл метанола перемешивали под одной атмосферой водорода в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали

через целит и концентрировали, получая 380 мг неочищенного продукта, которой очищали с помощью ВЖХ (колонка Waters Nova Pack C18 RCM (40x10 см); скорость потока 40 мл/мин; элюирующий раствор - 45% (1% HCl) вода, 15 % ацетонитрил, 40% метанол), получая 230 мг белой пены, которая представляет собой 3"-однозамещенный фосфат [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*))]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида.

Выход: 58 %

¹H ЯМР (Метанол-d₄): δ 1,10-2,30 (m, 25H), 2,39 (s, 3H), 2,95-3,65 (m, 4H), 3,90-4,25 (m, 3H), 7,15-7,50 (m, 8H), 7,99 (s, 1H).

ИК (KBr): 3700-2100 (br), 1674, 1547, 1458, 1440, 1395, 1366, 1241, 1132, 1074, 1025, 966, 867 см⁻¹.

Масс-спектр (FAB): m/e 648,3 (M⁺ +1, 100).

140

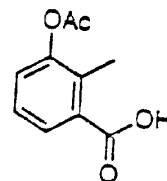
Анализ для C₃₂H₄₁N₃O₉S₁Cl₁P₁:

Расчет: C, 53,37; K, 7,14; N, 5,83.

Обнаружено: C, 53,44; H, 6,76; N, 5,84.

Пример 81

3- (Ацетил) гидрокси-2-метилбензойная кислота



К гетерогенному раствору, содержащему 3,06 г (30 ммол) уксусного ангидрида и 1,53 г (10 ммол) 3-гидрокси-2-метилбензойной кислоты добавляли одну каплю концентрированной серной кислоты. Смесь нагревали при помощи heat gun в течение 2 мин и затем выливали в 14 мл холодной воды. Получившийся в результате осадок собирали с помощью вакуумного фильтрования, промывали дважды водой и высушивали в течение ночи в вакуумной печи. Перекристаллизация из 20% этилацетата/гексана (7 мл) дала 595 мг белого твердого вещества, представляющего собой 3-(ацетил) гидрокси-2-метилбензойную кислоту.

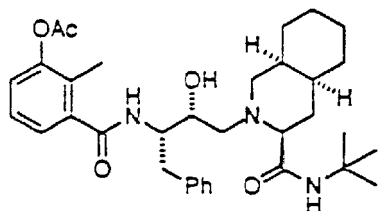
Выход: 31 %

ИК (CHCl₃): 3700-2300 (br), 1765, 1698, 1460, 1404, 1372, 1299, 1273, 1172, 1081, 1041, 1012, 933, 913, 865, 823 см⁻¹

Масс-спектр (FD): m/e 194 (M⁺, 100).

Пример 82

[3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*))]-2-[2'-Гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-(ацетил) гидроксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида



К охлажденному (-10 °C) перемешиваемому раствору, содержащему 34 мг (0,174 ммол) поименованного соединения Примера 81, 3-(ацетил) гидрокси-2-метилбензойной кислоты, 70 мг (0,174 ммол) [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[3'-амино-2'- гидрокси-4'-фенил] бутилдекагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида и 24 мг (0,174 ммол) НОВТ в 3 мл безводного THF добавляли одной порцией 36 мг (0,174 ммол) DCC. После перемешивания в течение 2 дней при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через хлопковую набивку.

141

339

ку. Полученный фильтрат экстрагировали один раз насыщенным карбонатом натрия, один раз солевым раствором и высушивали над сульфатом натрия. Очистка продукта с помощью радиальной хроматографии (1 мм пластина; элюирующий раствор - 0-5% градиент метанол/метиленхлорид) дала 65 мг белой пены, представляющей собой [3S-(3R*, 4aR*, 3aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза5'-оксо-5'- (2"-метил-3"-(ацетил) гидроксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида.

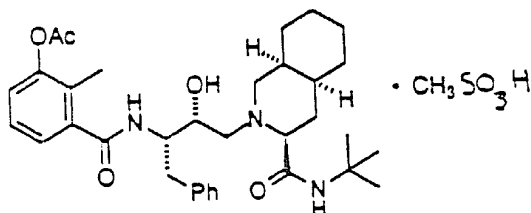
Выход: 65 %

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,15 (s, 9H) 1,16-2,37 (m, 21H) 2,50-2,70 (m, 2H), 2,93-3,05 (m, 2H), 3,39-3,50 (m, 1H), 3,99- 4,10 (m, 1H), 4,53-4,64 (m, 1H), 3,99-4,10 (m, 1H), 4,53-4,64 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 6,64 (d, J=8,45 Гц, 1H), 6,91 (d, J=7,47 Гц, 1H), 7,00 (d, J=7,57 Гц, 1H), 7,11 (t, J=7,75 Гц, 1H), 7,19-7,40 (m, 5H).

ИК (CHCl₃): 3700-3100 (br), 3008, 2929, 2865, 1762, 1671, 1604, 1514, 1455, 1394, 1368, 1303, 1277, 1175, 1121, 1082, 1047, 910 см⁻¹

Масс-спектр: (FD): m/e 578 (M⁺, 100).

Пример 83

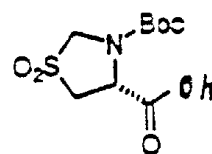


К холодному раствору (0 °C), содержащему 35 мг (0,061 ммол) поименованного соединения Примера 82, [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'- (2"-метил-3"- (ацетил) гидроксифенил) пентил] - декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида в 2 мл безводного метиленхлорида, добавляли по каплям 128 микрютров (0,064 ммол) 0,514 раствора

метансульфоновой кислоты в метиленхлориде. Образующуюся реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении (0,2-0,1 Torr), получая 40,5 мг светло-желтой (неочищенной) пены, представляющей собой соль метансульфоновой кислоты [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)] -2-[2'-гидрокси-3"-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'- (2"-метил-3"- (ацетил) гидроксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида.

Выход: 98%

Пример 84

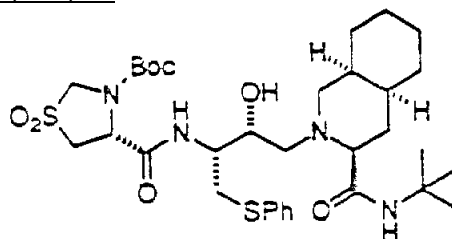


N-Бос-4-тио-L-пролин (может быть получен из фирмы Sigma) (1,5 g) растворяли в 3 мл метанола

142

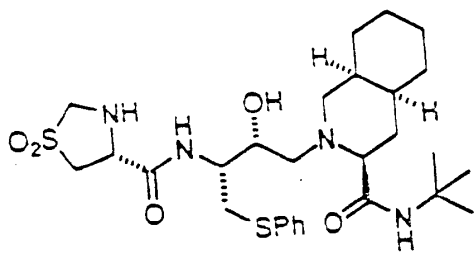
и охлаждали до 0 °C в ледяной бане. В отдельной колбе растворяли 5,8 г "OXONE" в 5 мл H₂O и полученный раствор добавляли по каплям к реакционной смеси. По истечении 30 минут реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, после чего разбавляли CHCl₃/H₂O, разделяли фазы и экстрагировали с помощью CHCl₃ (3 X 100 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая соединение приведенной выше формулы (700 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества.

Пример 85



Соединение формулы, приведенной в Примере 84, и (3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*))]-2-[3'-амино-2'-гидрокси-4'-(фенил) тию] бутилдекагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамида сшивали в соответствии с методикой, описанной выше в Примере 79. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (3% MeOH/CH₂Cl₂), получая 40 мг (выход 51%) соединения проведенной выше формулы.

Пример 86

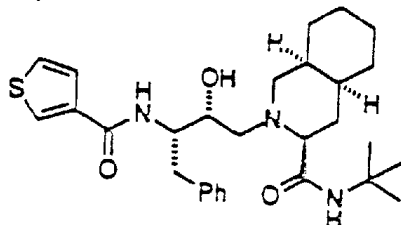


Соединение формулы, приведенной в Примере 85 (20 кг), растворяли в 1 мл CH_2Cl_2 и обрабатывали 1 мл трифторуксусной кислоты. По истечении 30 минут при комнатной температуре продукт реакции упаривали в вакууме, получая соединение приведенной выше формулы, представляющее собой [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*, 4"S)] -2- [2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(тиа-золино-4"- ил-1", 1"- диоксид) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид.

Pandex IC_{50} = 244 нг/мл

143

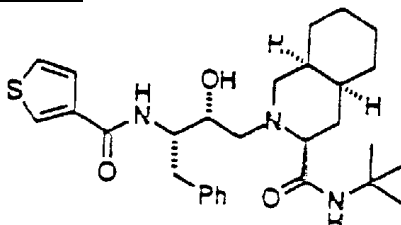
Пример 87



3-Карбоновокислый тиофен (может быть получен из фирмы Aldrich) и [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[3'-амино-2'-гидрокси-4'-фенил] бутилдекагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид сшивали в соответствии с методикой, описанной выше в Примере 77. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), получая 70 мг (выход 63 %) соединения, приведенной выше формулы, представляющего собой [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(тиено-3"-ил)пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид.

Pandex IC_{50} = 25% при 1,000 нг/мл

Пример 88

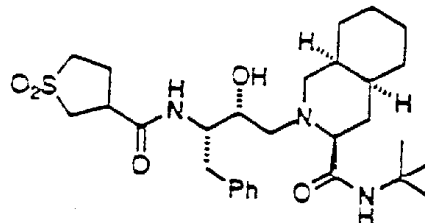


3-Карбоновокислый тетрагидротиофен-1,1-диоксид и [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[3'-амино-2'-гидрокси-4'- фенил] бутилдекагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид сшивали в соответствии с методикой, описанной выше в Примере 77. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), получая 50 мг (42% выход) соединения, проведенной выше фор-

мулы [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(тетрагидротиено-3"-ил-1", 1" -диоксид) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид, в виде смеси диастереомеров.

Pandex IC_{50} = 28% при 20 нг/мл.

Пример 89



3-Карбоновокислый тетрагидротиофен-1,1-диоксид и [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-5-[2-гидрокси-4-фенилтио-3-(бензоксикарбонил) аминобутил] октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамид сшивали в соответствии с мето-

339

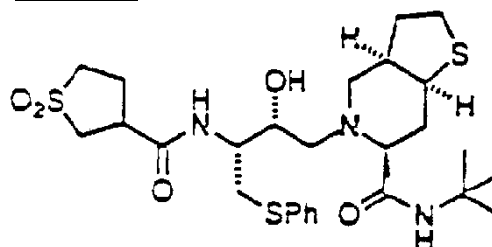
144

дикой, описанной выше в Примерах 74 Ж и 3. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (3-4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), получая 30 мг (выход 57 %) [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'- аза-5'-оксо-5'-(тетрагидротиено-3"-ил-1", 1"- диоксид) пентил] октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамид в виде смеси диастереоизомеров.

CEM IC_{95} = 98 нМ

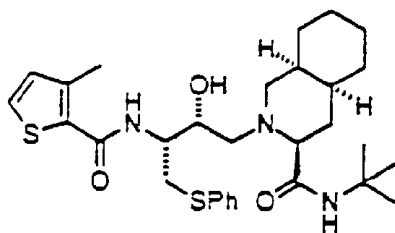
Pandex IC_{50} = 0,5 нг/мл (0,9)

Пример 90



3-Метил-2-карбоновокислый тиофен и (3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[3'-амино-2'-гидрокси-4'-(фенил)тио] бутилдекагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид сшивали в соответствии с методикой, описанной выше в Примере 79, получая 39 мг (выход 76 %) соединения вышеуказанной формулы, представляющего собой [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'S*)]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(3"-метил-тиено-2"-ил)пентил]- декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид.

Пример 91

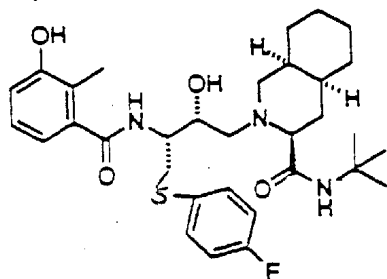


[6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-гидрокси-3'-фенилметил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] -октагидротиено [3,2-с] пиридин-6-N-т-бутилкарбоксамид (см. например. Пример 74 М) (30,5 мг) растворяли в 2 мл MeOH. В другой колбе "OXONE" (51 мг) растворяли в 1 мл воды и приготовленный раствор добавляли к содержимому первой колбы. После 6 часов перемешивания добавляли вторую порцию "OXONE" (17 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 42 часов. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ и промывали водой. Органический

145

слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали радиальной хроматографией (1000 микронная пластина; 3-9% MeOH/CH₂Cl₂), получая 5 мг [6S-(6R*, 3aS*, 7aR*, 2'S*, 3'R*)] -2-[2'-гидрокси-3'-фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] -октагидротиено [3,2-с]пиридин-1,1-диоксид-6-N-т-бутилкарбоксамид.

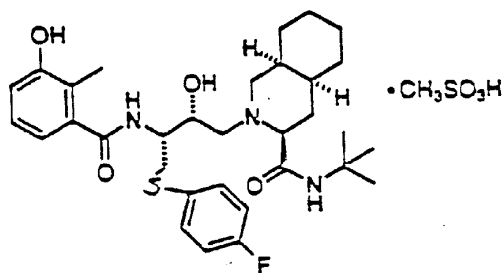
Пример 92



Соединение, приведенное выше, [3S-(3R*, 4aR*, 5aR*, 2'S*, 3'R*)] -2-[2'-гидрокси-3'-(4"-фтор) фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид, получали, используя способы, аналогичные приведенным в Примере 23, за исключением того, что тиофенол был заменен на 4-фтортиофенол в Подготовке 8А.

Полученный продукт использовали аналогично использованию продукта Подготовки 8А, приведенному в Примере 23.

Пример 93



Приведенное выше соединение, соль метансульфоновой кислоты [3S-(3R*, 4aR*, 8aR*, 2'S*, 3'R*)]-2-[2'-гидрокси-3'-(4"-фтор) -фенилтиометил-4'-аза-5'-оксо-5'-(2"-метил-3"-гидроксифенил) пентил] декагидроизохинолин-3-N-т-бутилкарбоксамид, получали методом, аналогичным приведенному выше в Примере 75 (шаг 2).

Как отмечалось выше, соединения по настоящему изобретению полезны в качестве ингибиторов протеазы ВИЧ, фермента, связанного с образо-

339

146

ванием и сборкой вирусных компонентов. Существенной составляющей настоящего изобретения является метод лечения ВИЧ-инфекции, заключающийся во введении носителю вируса или пациенту, таким как приматы, эффективного количества соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли. Другая существенная составляющая настоящего изобретения - способ лечения СПИДа, заключающийся во введении носителю вируса или пациенту эффективного количества соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли. Следующая существенная составляющая настоящего изобретения - способ ингибирования протеазы ВИЧ, заключающийся во введении ВИЧ-инфицированным клеткам или носителю вируса либо пациенту, таким как приматы, инфицированному вирусом ВИЧ, эффективного количества соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

Термин "эффективное количество" означает то количество соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным для ингибирования опосредованного протеазой ВИЧ образования и сборки вирусных компонентов. Конкретная доза соединения, вводимого согласно настоящему изобретению для получения терапевтического или ингибиторного воздействий, будет, конечно, определяться специфическими обстоятельствами, сопутствующими заболеванию, включая, например, конкретное вводимое соединение, способ введения, состояние лечаемого больного и индивидуальные особенности лечаемого вирусоносителя или пациента. Примерная ежедневная доза (вводимая однократно или отдельными дозами) составляет приблизительно от 0,03 мг до 50 мг соединения по изобретению на кг веса тела. Предпочтительные ежедневные дозы обычно составляют примерно от 0,05 мг/кг до 20 мг/кг и

более предпочтительные - примерно от 0,1 мг/кг до 10 кг/кг.

Соединения по изобретению могут вводиться множеством способов, включая оральный, ректальный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный способы и через носовое отверстие. Соединения по изобретению предпочтительно вводятся в состав лекарственного средства перед их употреблением. Следовательно, другой существенной составляющей настоящего изобретения является фармацевтический состав или пропись лекарственного средства, содержащего эффективное количество соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, такой как разбавитель или эксипиент.

Содержание активного ингредиента предпочтительно составляет от 0,1 % до 99,9 % веса лекарственного средства. Под термином “фармацевтически приемлемый” подразумевается, что носитель, такой как разбавитель или эксипиент, является совместимым с другими ингредиентами лекарственного средства и не является вредным для вирусоносителя или пациента.

Фармацевтические лекарственные средства могут быть приготовлены из соединений, преду-

147

339

смотренных изобретением, при помощи известных методик, использующих легко доступные ингредиенты. В процессе приготовления составов по настоящему изобретению активный ингредиент обычно смешивают с носителем, или разбавляют носителем, или включают внутрь носителя, который может быть выполнен в форме капсулы, облатки, бумаги или другого подходящего контейнера. Когда носитель служит в качестве разбавителя, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как наполнитель, эксипиент или среда для активного компонента. Таким образом составы могут быть изготовлены в форме таблеток, пилюль, порошков, лепешек, облаток, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (как твердое вещество или жидкая среда), мазей (содержащих, например до 10 % активного соединения по весу), мягких или твердых желатиновых капсул, суппозиторий, стерильных инъекционных растворов, стерильно упакованных порошков и т.п.

Следующие примеры прописей приведены только для иллюстрации и не ограничивают область применения изобретения. Термин “активный ингредиент” означает соединение, представленное формулой (1), или фармацевтически приемлемую соль этого соединения.

Пропись 1.

Приготовление твердых желатиновых капсул с использованием следующих ингредиентов:

	Количество (мг/капсула)
Активный ингредиент	250
Крахмал высушенный	200
Стеарат магния	10

Итого

460 мг

Пропись 2.

Приготовление таблетки с использованием приведенных ниже ингредиентов:

	Количество (мг/таблетка)
Активный ингредиент	250
Целлюлоза микрокристаллическая	400
Белая сажа	10
Стеариновая кислота	5
Итого	665 мг

Компоненты смешивают и прессуют до образования таблеток весом 665 мг каждая.

Пропись 3

Приготовление раствора аэрозоля с использованием следующих ингредиентов:

	Вес
Активный ингредиент	0,25
Этанол	25,75
Пропеллант 22 (Хлордифторметан)	74,00
Итого	100,00
Активное соединение смешивают с этанолом, смесь	148

добавляют к порции пропелланта 22, охлаждают до -30 °С и переносят в заполняющее устройство. Затем требуемым количеством смеси заполняют контейнер из нержавеющей стали и разбавляют остатком пропелланта. Далее на контейнер устанавливают элементы клапана.

Пропись 4

Таблетки, содержащие 60 мг активного ингредиента каждая, готовят следующим образом:

	Количество (мг/таблетка)
Активный ингредиент	60
Крахмал	45
Микрокристаллическая целлюлоза	35
Поливинилпирролидон (в виде 10% водного раствора)	4
Натриевая соль карбоксиметилкрахмала	4,5
Стеарат магния	0,5
Тальк	1
Итого	150

Активный ингредиент, крахмал и целлюлозу пропускают через сито No.45 меш U.S. и тщательно перемешивают. Водный раствор, содержащий поливинилпирролидон, смешивают с образующимся порошком и смесь пропускают через сито No.14 меш U.S. Полученные таким образом гранулы сушат при 50 °С и пропускают через сито No.18 меш U.S. Натриевую соль карбоксиметилкрахмала, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито No.60 меш U.S., добавляют к гранулам, которые после смешивания прессуют на машине для приготовления таблеток, получая таблетки весом 150 мг каждая.

Пропись 5.

Капсулы, содержащие 80 мг активного ингредиента каждая, готовят следующим образом:

	Количество (мг/капсула)
Активный ингредиент	80 мг
Крахмал	59 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	59 мг
Стеарат магния	2 мг
Итого	200 мг

Активный ингредиент, целлюлозу, крахмал и стеарат магния смешивают, пропускают через сито No.45 меш U.S. и этой смесью в количестве 200 мг заполняют твердые желатиновые капсулы.

Пропись 6.

Суппозитории, содержащие по 225 мг актив-

	149	339
ного ингредиента, готовят следующим образом:		
Активный ингредиент	225 мг	
Глицериды насыщенных жирных кислот	2000 мг	
Итого	2225 мг	

Активный ингредиент пропускают через сито No.60 меш U.S. и суспендируют в глицеридах насыщенных жирных кислот, предварительно расплавленных с использованием минимально необходимого количества теплоты. Затем смесь заливают в суппозиторийную форму номинальной вместимостью 2 г и оставляют для охлаждения.

Пропись 7

Суспензии, содержащие по 50 мг активного ингредиента на 5 мл дозы каждая, готовят следующим образом:

Активный ингредиент	50 мг
Натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы	50 мг
Сироп	1,25 мл
Раствор бензойной кислоты	0,10 мл
Ароматизатор.	q.v
Краситель	q.v.
Очищенная вода до общего объема	5 мл
Активный ингредиент пропускают через сито No.45 меш U.S. и смешивают с натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы и сиропом до образования однородной пасты. Раствор бензойной кислоты, ароматизатор и краситель разбавляют частью воды и добавляют при перемешивании. Затем добавляют оставшуюся воду до получения требуемого объема.	

Пропись 8

Лекарственные препараты для внутривенного введения готовят следующим образом:

Активный ингредиент	100 мг
Изотонический солевой раствор	1000 мл

Раствор вышеупомянутых ингредиентов обычно вводят субъекту внутривенно со скоростью 1 мл в минуту.

СКРИНИНГ АКТИВНОСТИ

Для исследования биологической активности соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, использовали ряд тестов. Например, использовали тесты для анализа скоростей протеолитического ингибирования и антивирусного действия на ВИЧ-инфицированные клеточные линии. Методики этих экспериментов описаны ниже. Результаты анализов просуммированы в Таблице 1, представленной ниже, или приведены в указанных выше примерах.

1. Первичный скрининг препаратов антиВИЧ-соединений, выполненный в Южном Научно-исследовательском институте (SRI) (результаты, внесенные в таблицу 1, обозначены "SRI CEM

150
(нг/мл)" или "SRI MT2 (нг/мл)"

А. Принцип МТТ-анализа:

SRI обладает учрежденной программой для первичного антивирусного анализа соединений посредством микротитр-анализов, которые измеряют способность выбранного соединения ингибировать гибель ВИЧ-индуцированных клеток, этот анализ заключается в превращении тетразолиевого красителя КТТ в окрашенный формазановый продукт под действием митохондриальных ферментов в метаболически активных клетках. Эта аналитическая система используется в SRI для проверки свыше 30000 соединений в год. Вкратце данный анализ заключается в инфицировании СЕМ или MT2 клеток в круглодонных 96-луночных планшетах. Интересующее соединение добавляют непосредственно перед инфицированием. После 6 дней инкубации при 37 °C планшеты окрашивают МТТ. Результаты анализа определяют количественно спектрофотометрически на аппарате для чтения планшетов (Molecular Devices Vmax). Данные анализируют методом линейной регрессии, используя собственную программу для вычисления антивирусной активности (IC₂₅, IC₅₀, IC₉₅) и токсичности (TC₂₅, TC₅₀, TC₉₅), а также других величин.

Первичные антивирусные анализы обычно выполняют на СЕМ или MT2-клетках. В SRI было обнаружено, что все активные соединения проявляются на СЕМ клетках, в то время как в экспериментах, выполненных на MT2-клеточной линии, небольшая часть активных соединений не проявляет своего действия.

Б. Стандартные скрининг-анализы на СЕМ и MT2-клетках

1. Разведение соединений и их нанесение на планшеты Лекарственные средства растворяют в подходящем растворителе, таком как дистиллированная вода или, в случае необходимости, ДМСО. латексные перчатки, лабораторную одежду и маски используют в продолжение всех стадий выполне-

ния процесса для предотвращения контакта с потенциально вредными агентами. Лекарственный препарат готовят в необходимой концентрации и хранят при -20°C до использования в скрининг-лаборатории. Первое разведение каждого соединения делают в пробирке для разведения со средой таким образом, чтобы получилась концентрация, в два раза превышающая самую высокую тестируемую концентрацию. Затем используют стерильные пробирки для титрования, производя последовательные полулогарифмические разведения каждого соединения. После этого разведенное соединение добавляют в соответствующую лунку 96-луночного планшета для микротитрования. На одном планшете можно удобно проанализировать до 12 разведений в трех параллелях со всеми необходимыми контролями, включая контроли на клетку, вирус,

151

токсичность, цвет препарата, контроль на среду и контроль на пластмассу планшета (фон). Если проводят анализ только шести разведений, то на одном планшете для титрования можно проанализировать два препарата. Препараты наносят на планшет в конечном объеме 100 микролитров.

2. Клетки и вирус

Пока готовят разведения препарата, клетки промывают и подсчитывают. Жизнеспособность контролируют методом исключения красителя трипана синего и испытания не проводят, если жизнеспособность падает ниже 90 %. Клетки поддерживают в экспоненциальной фазе роста и разделяют 1:2 в день, предшествующий проведению анализа для обеспечения экспоненциальной скорости роста.

Для первичного скрининга используют клеточные линии СЕМ и МТ 2. Если специально не указано, то используют среду RPMI 1640 с 10 % раствором термоинактивированной фетальной сыворотки теленка (FBS), глутамином и антибиотиками.

Клетки выращивают при 37°C в атмосфере 5 % CO_2 в воздухе. Вирус, использованный в данной работе, представляет собой ВИЧ-1 изоляты ППВ и/или RF, полученные с помощью острого инфекционного процесса.

Вкратце, инфицированные вирусом клетки ежедневно собирают центрифугированием, начиная с третьего дня после инфекции, до тех пор, пока вирус не уничтожит все клетки в культуре. Для идентификации пулов с самым большим количеством вируса используют измерение активности обратной транскриптазы и метод р24 ELISA.

Эти 24-часовые сборы клеток объединяют, фильтруют и замораживают при -90°C . Инфекционный пул вируса оттитровывают на всех доступных клеточных линиях до его использования в анализе с целью определения количества вируса, требуемого для антивирусного анализа.

Обычно пулы, полученные методом острой инфекции, требуют добавления одного микролитра инфекционного вируса на лунку, в результате чего

при скрининге препаратов множественность инфекции составляет 0,01. Этим способом готовят и замораживают вирус в достаточном количестве для заполнения свыше одной тысячи планшетов для титрования, позволяющих тестировать до двух тысяч соединений из одной линии инфекционного вируса. Использование одной линии вируса в течение продолжительного периода тестирования оказывает очень благоприятное влияние на воспроизводимость результатов измерительных систем.

Вирусная инфекция СЕМ и МТ2-клеток при проведении антивирусного анализа осуществляется в процессе инфицирования в объеме. Необходимое число клеток, требуемое для осуществления теста, смешивают с инфекционным вирусом в конической центрифужной пробирке в небольшом конечном объеме, равном 1-2 микролитрам.

339

152

После 4 -часового инкубирования инфицированные клетки доводят до нужной конечной концентрации 5×10^4 клеток на миллилитр с помощью свежей питательной среды для культуры тканей и 100 микролитров добавляет в лунки, соответствующие эксперименту и контролю на вирус. Неинфицированные клетки в той же самой концентрации помещают на планшеты для проведения контролей на токсичность и контролей на клетки. Можно также выполнять анализы, используя метод инфекции в лунках. В этом случае препарат, клетки и вирус добавляют в лунку по отдельности. В каждом случае МОИ подбирают так, чтобы получить полное уничтожение клеток в лунках контроля на вирус на шестой день.

3. Оценка СРЕ-ингибирования

После добавления клеток и лекарственных препаратов в планшет для микротитрования последний инкубируют в течение 6 дней при 37°C . Опыт показал, что инкубация в течение более длительных периодов времени (7-6 дней) или использование более высоких начальных количеств клеток (1×10^4) приводит к значительному уменьшению жизнеспособности в клеточном контроле и к сужению различий в оптической плотности между клеточным и вирусным контролями при окрашивании с помощью МТТ.

Метод оценки антивирусного анализа включает добавление 20 микролитров тетразолиевой соли МТТ в концентрации 5 мг/мл в каждую лунку планшета на 4-8 часов. После этого инкубационного периода клетки разрушают добавлением 50 микролитров 20 % SDS в 0,01 н HCl.

Наличие метаболической активности у жизнеспособных клеток в культуре приводит к появлению окрашенного продукта реакции, который измеряют спектрофотометрически в аппарате для чтения планшетов (Molecular Devices Vmax) при 570 нм. Значение оптической плотности (O.D.) является функцией количества формазанового продукта, которое пропорционально числу жизнеспособных клеток.

Аппарат для чтения планшетов подключен к установленному в скрининг-лаборатории микрокомпьютеру, который оценивает и подсчитывает данные, полученные с планшетов. Отчет о полученных на планшетах результатах представляет краткое изложение всей имеющей отношение к делу информации, включая необработанные значения O.D., расчетные значения O.D. и процентное уменьшение в вирусном CPE, а также вычисления, включающие TC₅₀, IC₅₀, антивирусный индекс и индекс специфичности. Наконец, результаты включают график, который визуальным образом отображает влияние соединения на инфицированные клетки (токсичность) и эффект защиты или незащиты соединением инфицированных клеток.

153

нием инфицированных клеток.

II. Скрининг на целых клетках антиВИЧ-соединений e Eli Lilly (результаты, внесенные в Таблицу 1, обозначены "Целая клетка IC₅₀ нМ" или "Целая клетка IC₅₀ нМ")

A. Цель и материалы

Цель: определить IC₅₀ и CC₅₀ для соединений:

Реактивы и материалы

Среда А

Среда А [1 % ДМСО] (100 микролитров ДМСО + 9,9 мл среды А)

SN 123 используют для инфицирования клеток (15 мл на 6 планшетов) (10 мл на планшета)

СЕМ-клетки @ [1x10⁴] клеток/мл (4 планшета = 40 мл) (6 планшетов = 60 мл)

ДМСО (необходимо 5 мл)

35В в [10 мМ] (необходимо 70 микролитров каждого соединения) А-Д в [10 мМ] в 100 % ДМСО

4 или 6 96-луночных планшета с u-образным дном

4 96 -луночных планшета с плоским дном для разведений 8-10 коробок стерильных costar наконечников. Приблизительно 10 подносов для реактивов Costar 12-канальная пипетка

Вспомогательная информация:

1000 клеток/лунка = 1x10⁴ клеток/мл = 1000 клеток/100 микролитров

200 микролитров = общий объем в лунке

Конечная концентрация ДМСО = 0,25 %

Конечное разведение Sn123 = 1:64

Последовательно разведенные соединения 35В, А-Д, 1:3

Б. Методика

1. Подготовка клеток и нанесение их на планшеты, среда А и среда А (1 % ДМСО)

а. Пронумеруйте 96-луночный планшет для культуры ткани на каждое тестируемое соединение, один планшет для контроля и один для контрольного соединения.

Планшет #	Описание
1	Контроль отриц. и полож.
2	35В
3	А
4	В
5	С
6	Д

б. Подсчитайте клетки на гемоцитометре и ресуспендируйте их в 40 мл или 80 мл Среды А в концентрации [1x10⁴] клеток/мл.

Подсчет клеток на гемоцитометре:

339

154

Пометьте две пипс пробирки вместимостью 1,8 мл метками 1 и 2.

Поместите 0,5 мл хорошо перемешанных СЕМ-клеток (в фазе роста) в пробирку 1.

Поместите 50 микролитров PBS и 40 микролитров трипана синего в пробирку 2.

Хорошо перемешайте клетки в пробирке 1, затем отберите 10 микролитров клеток и поместите их в пробирку 2.

Перемешайте хорошо содержимое пробирки 2, затем отберите 10 микролитров окрашенных клеток и поместите их в гемоцитометр. Подсчитайте число клеток в центральном квадрате гемоцитометра при помощи микроскопа при увеличении 10X.

Концентрация исходной суспензии СЕМ, выраженная в клетках/мл определяется следующим образом:

Количество подсчитанных клеток x 1x10⁴ = Концентрация СЕМ в [клетках/мл].

в. Добавьте 200 микролитров Среды А в :

A1 планшетов 2-6.

Это - бланки.

A4-H4 планшета 1.

Это - бланки.

г. Добавьте 5 микролитров Среды А во все лунки Рядов А-Д в планшетах 2-6 за исключением лунки А1 (верхняя половина каждого планшета).

д. Добавьте 50 микролитров Среды А в лунки А1-Д3 планшета 1 (верхняя половина планшета).

е. Добавьте 50 микролитров Среды А [1 % ДМСО] во все лунки Колонок 1-3 планшета 1.

ж. Добавьте 100 микролитров [1x10⁴] клеток/мл во все лунки Колоно 1-3 планшета 1 и во все лунки (за исключением А1, которая является бланком) другим планшетов. Это вносит 1000 клеток на лунки.

3. Поместите планшеты в инкубатор на время подготовки разведений лекарственного препарата.

2. Подготовка контрольного и тестируемого лекарственных препаратов

(а) Подготовка последовательных разведений (35В, А-Д) 1:3 в планшете с 100 % ДМСО.

(1) Поместите 60 микролитров ДМСО во все лунки Колонок 2-12, Рядов А-Е.

155

339

(2) Поместите 70 микролитров 35В [10 мМ] в 100 % ДМСО в лунку А1.

(3) Поместите 70 микролитров А [10 мМ] в 100 % ДМСО в лунку В1.

(4) Поместите 70 микролитров В [10 мМ] в 100 % ДМСО в лунку С1.

(5) Поместите 70 микролитров С [10 мМ] в 100 % ДМСО в лунку Е1. (6) Поместите 70 микролитров Д [10 мМ] в 100 % ДМСО в лунку Е1.

(7) Последовательно разведите (35В, А-Д) 1:3 до Колонок 12, перенося 30 микролитров из Колонок 1 в Колонку 2, затем из Колонок 2 в Колонку 3 и т.д. до Колонок 12. Меняйте наконечники перед каждым разведением.

(б) Подготовка планшета для разведения 1:10 в Среде А:

(1) В рядах А-Е другого планшета сделайте ряд для первого разведения 1:10 таким образом, чтобы он соответствовал ряду, содержащему 100 % ДМСО для каждого соединения.

35В в ряд А для первого разведения 1:10

А в ряд В для первого разведения 1:10.

В в ряд С для первого разведения 1:10.

С в ряд Д для первого разведения 1:10.

Д в ряд Е для первого разведения 1:10.

(2) Поместите 180 микролитров среды А во все лунки рядов А-Е, соответствующие рядам, содержащим 100 % ДМСО. Для подготовки каждого ряда необходимо 2,5 мл среды.

(3) Отберите по 20 микролитров из всех лунок каждого ряда в рядах, содержащих 100 % ДМСО, и перенесите их в соответствующие ряды для разведения 1:10.

(в) Подготовка планшета для разведения 1:100 в Среде А:

(1) Подготовьте планшет для каждых 3 исследуемых соединений.

(2) Поместите 225 микролитров среды А во все лунки рядов А, В, Д, Е, Г и Н, оставляя ряды С и Ф пустыми. Используйте 20 мл среды А на планшет.

(3) Перенесите 25 микролитров каждого соединения из ряда для разведения 1:10 в соответствующие

юющие два ряда на планшете для разведения 1:100, меняя наконечники перед каждым перенесением.

Номер колонок	Лекарственное средство Конц. (нМ)	Лекарственное средство Конц. [микролитры]
1	25000	25,00000
2	8333	8,33333
3	2778	2,77778
4	926	0,92593
5	309	0,30864
6	103	0,10288
7	34	0,03429
8	11	0,01143
9	3,81	0,00381
10	1,27	0,00127
11	0,42	0,00042
12	0,14	0,00014

156

3. Добавление вируса Sn123 в планшеты

а. Разведите Sn123 в водяной бане при 37 °С приблизительно за 10 минут;

б. Разведите Sn123 в соотношении 1:16, добавляя 1 мл Sn123 к 15 мл среды А.

в. Добавьте 50 микролитров Sn123 [1:16] в лунки Е1-Н12 на планшетах 2-6 и в лунки Е1-Н3 на планшете 1.

4. Добавление лекарственных препаратов в планшеты

а. Добавьте 50 микролитров контрольного и тестируемых лекарственных препаратов из рядов планшетов с разведением 1:100 в соответствующие ряды в конечном планшете (меняя наконечники перед каждым перенесением). Из одного ряда планшета 1:100 будет получаться 4 ряда на конечном планшете, оставьте лунку А1 пустой.

б. Инкубируйте все планшеты 7 дней при 37 °С в 5% CO₂.

в. Выполните Xtt-протокол на 7 день следующим образом:

г. Подготовка Xtt/PMS раствора: (на 4 планшета = 20 мл)

(на 6 планшетов = 30 мл)

(1) Рецепт для 2 мМ PMS:

15,3 мг PMS + 0,5 мл PBS = PMS в конц. [100 мМ] 100 микролитров [101 мМ] PMS + 4,9 мл PBS = PMS в концентрации [2 мМ]

(2) Прогрейте 500 мл H₂O в микроволновой печи в течение 5 минут.

(3) Поместите 20 или 30 мл фенолового красного RPMI в центрифужную пробирку, вместимостью 50 мл.

(4) Поместите RPMI в мензурку с горячей во-

157

дой.

(5) Добавьте 20 или 30 мг ХТТ к нагретому RPMI.

Конечная концентрация ХТТ = [1 мг/мл;].

(6) Подождите пока растворится ХТТ, затем добавьте 200 микролитров [2 mM] PMS на 10 мл раствора ХТТ.

д. Добавление ХТТ/PMS в планшеты:

(1) Добавьте 50 микролитров раствора ХТТ/PMS во все лунки всех планшетов.

(2) Закройте планшеты и инкубируйте их 4 часа при 37°C в 5 % CO₂.

(3) Удалите планшеты из инкубатора и замените крышки на пластмассовые защитные покрытия для планшетов.

(4) Перемешайте содержимое планшетов.

(5) Прочитайте планшеты при тестируемой длине волны 450 нМ и эталонной длине волны 650 нМ.

III. Флюоресцентный анализ на ингибирование протеазы ВИЧ-1 для проверки ингибирования протеазы ВИЧ (результаты, внесенные в Таблицу 1, обозначены "Pandex (нг/мл)")

Использованные здесь сокращения определены следующим образом:

BSA - бычий сывороточный альбумин

BOC - т-бутоксикарбонил

BrZ - 2-бромбензилоксикарбонил

2-CIZ - 2-хлорбензилоксикарбонил

DCC - дицимлогексилкарбодимид

DIEA - диизопропилэтиламин

DTT - дитиотреитол

EDTA - этилендиаминтетрауксусная кислота

FITC - флюоресцеин изотиокарбамила

HEPES - 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-

пиперазинэтансульфоновая кислота

MES - 4-морфолинэтансульфоновая кислота

PAM - фенилацетимидометил

TAPS - 3-[трис(гидроксиметил)метил] амино-1-сульфоновая кислота

TRIS - трис(гидроксиметил)аминометан TOS - п-толуолсульфонил (тозил)

А. Подготовка протеазной и GAG-фракций

1. Культура E.coli K12 L507/pHP10D

Лиофилизированные культуры штамма E.coli K12 L507/pHP10D были получены из Северной Региональной Научно-исследовательской лаборатории, Реогия, Штат Иллинойс 61604 под каталож-

339

158

ным номером NRRL B-18560 (штамм депонирован 14 ноября 1989 г.). Лиофилизированные бактериальные клетки декантировали в пробирки, содержащие 10 мл LB-среды (10 г бакто-триптона, 5 г бакто-дрожжевого экстракта и 10 г водного хлористого натрия на литр), подводили pH до 7,5 и инкубировали при 32 °C в течение ночи.

Небольшую часть ночной культуры высевали на чашки с LB-агаром (LB-среда с 15 г/л бакто-агара), содержащие 12,5 микрограмм/мл тетрациклина с целью получения отдельных изолированных колоний штамма E.coli K12 L507/pHP10D. Полученную отдельную колонию инокулировали в 10 мл LB-среды, содержащей 12,5 микрограмм/мл тетрациклина, и инкубировали в течение ночи при 32 °C с энергичным встряхиванием. 10 мл ночной культуры инокулировали в LB-среду, содержащую 12,5 микрограмм/мл тетрациклина, и инкубировали при 32 °C с энергичным встряхиванием до достижения середины логарифмической фазы роста.

2. Культура E.coli K12 L507/pHGAG

Лиофилизированные культуры штамма E.coli K12 L507/pHGAG были получены из NRRL под каталожным номером NRRL B-18561 (штамм депонирован 14 ноября 1989 г.). Очищенную колонию E.coli K12 L507/pHGAG выделяли и использовали как посевной материал для культуры, которую выращивали до середины логарифмической фазы роста в полном соответствии с приведенной выше в разделе А методикой для штамма E.coli K12 L507/pHP10D.

3. Подготовка протеазной фракции

Культуру штамма E.coli K12 L507/pHP10D выращивали до середины логарифмической фазы при 32 °C в LB-среде, содержащей 12,5 микрограмм/мл тетрациклина. Температуру культивирования быстро поднимали до 40 °C с целью индукции экспрессии генов и клетки оставляли расти при этой температуре в течение 2,5 часов, после чего культуру быстро охлаждали во льду. Клетки осаждали центрифугированием и клеточный осадок ресуспендировали в 20 мл 50 ммол MES-буфера (pH 6,0), содержащего 1 ммол EDTA, 1 ммол DTT, 1 ммол PMSF и 10 % глицерин ("Буфер А"). Клетки лизировали ультразвуком, используя клеточный дезинтегратор (Модель 300, Fischer) и зонд с микронаконечником. После центрифугирования при 27000xg надосадочную жидкость разбавляли Буфером А до конечного объема 60 мл и наносили на колонку с QAE-сефарозой размером 2,0x19 см (1 мл/мин, 4 °C), которую уравнивали Буфером А. Колонку промывали изократно в течение 180 мин и затем элюировали градиентом 0-1,0 M водного раствора хлорида натрия в Буфере А в течение

120 мин. ферментативную) активность измеряли с помощью ВЖХ, используя синтетический пептид Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val, как описано в [13]; измеряли образование pI-пептида (Ser-Gln-Asn-Tyr).

Активные фракции объединяли, подводили к pH ... 1,2 M ... в сульфате аммония и наносили колонку размером 2,0x18 см с гексилагарозой, уравновешенную Буфером А, содержащим 1,2 M сульфат аммония. Образец наносили при скорости протекания 1 мл/мин и 4 °C, промывали уравновешивающим буфером в течение 240 мин (1 мл/мин) и затем элюировали, используя обратный линейный градиент сульфата аммония 1,2 - 0 M в Буфере А в течение 120 мин при той же самой скорости потока. Колонку затем промывали изократно Буфером А в течение 120 мин.

Активные фракции объединяли, концентрировали до 10 мл, используя ячейку с перемешиванием (Amicon) и мембрану YM-10, и затем наносили на MonoS-катионообменную колонку (1,0x10 см), уравновешенную Буфером А. Образец наносили при скорости потока 1 мл/мин и 25 °C. После промывки изократно в течение 30 мин протеазу элюировали в течение 40 мин, используя линейный градиент 0 - 0,45 M водного раствора хлорида натрия в Буфере А. Колонку промывали изократно Буфером А, содержащим 0,45 M водный раствор хлорида натрия, в течение 30 минут.

Активные фракции объединяли и концентрировали до 200 микролитров, используя ячейку с перемешиванием (Amicon) и мембрану YM-10, после чего наносили на колонку с Superose 6 для гель-фильтрации, уравновешенную Буфером А, содержащим 0,1 M водный раствор хлорида натрия. Колонку промывали изократно этим буфером при скорости потока 0,5 мл/мин и ВИЧ-протеазу элюировали в виде единственного пика.

QAE-сефароза и гексил-агароза были приобретены у химической компании Sigma. Superose 6 и MonoS были приобретены у Pharmacia. Буферы к реактивы были получены из Sigma.

4. Подготовка GAG-фракции

Аналогичным способом культуру *E. coli* K12 507/pHGAG выращивали до середины логарифмической фазы при 32 °C, затем температуру повышали до 40 °C примерно на 4-5 часов. Культуру охлаждали во льду и центрифугировали, осадок ресуспендировали в 8 мл лизирующего буфера, содержащего 5 мг/мл лизоцима. Лизирующий буфер включал 50 mM трис-HCl (pH 7,8), 5 mM EDTA, 1 mM DTT, 100 mM NaCl, 1 микрограмм/мл E64 и 2 микрограмма/мл апротинина. Культуру инкубировали примерно от 30 до 60 минут при 4 °C, затем быстро лизировали ультразвуком при помощи клеточного дезинтегратора (Branson @) при 60 % мощности тремя 20-секундными импульсами с охлаждением перед каждым импульсом. После этого культуру осаждали центрифугированием при 15000xg. Надосадочную жидкость, содержащую

непроцессированный gag-белок, частично очищали гель-фильтрацией на колонке с сефадексом G-50 и хранили при -20 °C в 50 % глицерине и лизирующем буфере.

Б. Подготовка субстрата: N^a-Биотин-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gly-Lys (N^e-FITC) -OH (a = Альфа, e = Эпсилон)

1. Подготовка пептида, биотинилированного по аминоконцу

Смолу, содержащую защищенный пептид, N^a-Boc-Gly-Ser-Gln-Asn-Tyr-(BrZ)-Pro-Ile-Val-Gly-Lys(2-CIZ)-OCH₂-PAM-смолу, синтезировали на синтезаторе пептидов (Advanced Chemtech, Модель 200) в количестве 1,5 ммоль, используя стандартный алгоритм двойного связывания. Аминоконцевую t-Boc-группу удаляли 50 % трифторуксусной кислотой в метиленхлориде и образующуюся в результате смолу нейтрализовали 5 % диизопропиламин (DIEA) в метиленхлориде. Затем к пептидной смоле добавляли 1,1 г (4,5 ммоль) биотина в 20 мл диметилсульфоксида с последующим добавлением 4,5 ммоль дициклогексилкарбодиида (DCC) в 9 мл метиленхлорида. Полученную реакционную смесь разбавляли до конечного объема 40 мл, используя 1,1 мл метиленхлорида, после чего реакцию проводили в течение приблизительно 5 часов. Реакционный раствор концентрировали, смолу промывали последовательно диметилсульфоксидом, диметилформамидом и метиленхлоридом и затем нейтрализовали 5 % DIEA в метиленхлориде. Эту реакцию повторяли дважды, увеличивая время реакции до 12 часов. Анализ смолы с помощью нингидрина свидетельствовал о завершении реакции биотина с аминоконцевой группой глицина. Полученную в итоге пептидную смолу интенсивно промывали диметилформамидом и метиленхлоридом и высушивали, получая 4,3 г смолы (выход 98 %).

2. Снятие защиты

С пептида снимали защиту и отделяли его от смолы, обрабатывая 50 мл раствора фтористоводородной кислоты/м-крезола при 0 °C в течение 1 часа. После удаления фтористоводородной кислоты вакуумной перегонкой м-крезол экстрагировали из реакционной смеси, используя 100 мл диэтилового эфира. Затем пептид сольбилизировали в 50 % водной уксусной кислоте, замораживали и лиофильно высушивали, получая 2,14 г пептида.

3. Очистка

Неочищенный пептид, биотинилированный по концевой аминоконцевой группе, растворяли в 200 мл 5 % водного раствора ацетонитрила, содержащего 0,1 % трифторуксусной кислоты, и затем фильтровали через 0,22 микронный фильтр. Полученный раствор наносили на 2,2x25 см обращенно-фазную колонку с октадецил-силикагелем (Vydac C-18), уравновешенную тем же самым буфером. Пептид элюировали, используя 855-минутный линейный градиент 7,5-25% ацетонитрила, при скорости потока 2 мл/минуту, производя сбор фракций. Эти фракции

анализировали, используя аналитическую ВЖХ. ВЖХ выполняли на 4,6x250 мм колонке Vydac C-18 в аналогичных условиях по буферу. Фракции, содержащие желаемый материал, объединяли, замораживали и лиофильно высушивали, получая 1,206 г пептида (выход 62 %).

Аминокислотный анализ полученного биотинилированного пептида показал следующие результаты, соответствующие теоретически рассчитанным: Asn 1,1; Ser 0,96; Gln 1,1; Pro 1,1; Gly 2,1; Val 0,80; Ile 0,78; Tyr 1,1; Lys 1,1. FAB-масс-спектрометрия дала значение массы молекулярного иона равное 1286, что соответствует теоретически рассчитанному.

4. Введение метки

Очищенный биотинилированный пептид затем метили флюоресцентным маркером по с-концевой группе для использования в Pandex-анализе. Сначала биотинилированный пептид (1,206 г, 0,936 ммоль) растворяли в 100 мл 0,1 М бората натрия, pH 9,5. Затем к нему добавляли десятью одинаковыми порциями в течение двух часов раствор, содержащий 3 г (7,7 ммоль) флюоресцеинизотиоцианата в 15 мл диметилсульфоксида. Реакцию проводили в течение одного часа после последнего добавления. pH раствора подводили к 3, используя 5 н соляную кислоту, что приводило к образованию осадка, который удаляли центрифугированием.

Затем pH раствора пептида подводили к значению 7,8, используя 5 н гидроксид натрия, после чего раствор разбавляли до 200 мл добавлением 0,1 М ацетата аммония, pH 7,5. Полученный раствор фильтровали через 0,22 микронный фильтр и нанесли на 2,2x25 см колонку Vydac C-18, уравновешенную 5 % ацетонитрилом в 0,1 М ацетате аммония (pH 7,5). Пептид элюировали с колонки, используя 855-минутный линейный градиент 5-25 % ацетонитрила, при скорости потока 2 мл/минуту со сбором фракций. Для анализа фракций использовали аналитическую ВЖХ. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, замораживали и лиофильно высушивали, получая 190,2 мг пептида (12 %).

Аминокислотный анализ очищенного пептида показал следующие результаты, соответствующие теоретически рассчитанным: Asn 1,1; Ser 1,0; Gln 1,1; Pro 1,1; Gly 2,1; Val 0,8; Ile 0,8; Tyr 1,1; Lys 1,0. FAB-масс-спектрометрия дала значение массы молекулярного иона равное 1678, что соответствует теоретически рассчитанному.

5. Флюоресцентный анализ на ингибирование протеазы ВИЧ-1

Следующие буферы и растворы использовали во флюоресцентном анализе на ингибирование ВИЧ-1-протеазы:

MES-ALB-буфер: 0,05 М 4-морфолинэтан
сульфоновая кислота, pH 5,5
0,02 М NaCl

0,002 М EDTA
0,001 М DTT
1,0 мг/мл BSA
0,02 М TRIS
0,15 М NaCl
1,0 мг/мл BSA

TBSA-буфер:

Раствор покрытых
аவிдином шариков: 0,1 % раствор Fluoricon
аவிдиновых тест-частиц (аவி-
дин, конъюгированный с твер-
дыми полистирольными шари-
ками диаметром 0,6-0,6 мик-
рон в TBSA-буфере)
Раствор фермента:
27 IU/мл очищенной HIV-1-
протеазы в MES-ALB-буфере
(1 IU соответствует количеству
фермента, требуемому для
гидролиза 1 микромоля суб-
страта в минуту при 37 °C)

К каждой лунке круглодонного 96-луночного планшета добавляют 20 микролитров раствора Лернента с последующим добавлением 10 микролитров анализируемого соединения в 20 % водном растворе диметилсульфоксида. Очищенную протеазу ВИЧ-1 получали, как описано выше. Полученный раствор инкубируют в течение одного часа при комнатной температуре, после чего в каждую лунку добавляют по 20 микролитров раствора, содержащего субстрат, приготовленный ранее, в MES-ALB-буфере (1,5 микролитра/мл). Растворы затем инкубируют в течение 16 часов при комнатной температуре, после чего содержимое каждой лунки разбавляют 150 микролитрами MES-ALB-буфера.

К каждой лунке второго круглодонного 96-луночного Pandex планшета добавляют по 25 микролитров раствора покрытых аவிдином шариков. Затем к каждой лунке добавляют по 25 микролитров приготовленных ранее разбавленных инкубационных растворов. Растворы тщательно перемешивают и планшеты помещают в Pandex-машину, промывают, опорожняют и прочитывают. Детектирование образцов проводили, используя возбуждение при 485 нМ, прочитывая возникающую Б результате эпифлюоресценцию при 535 нМ.

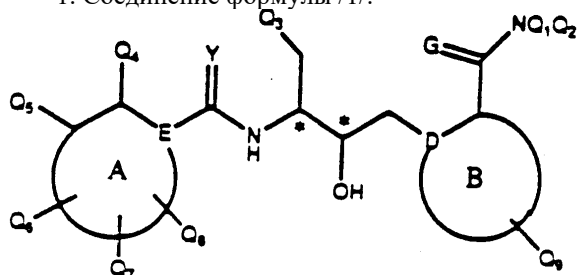
Результаты IC₅₀, полученные во флюоресцентном анализе для соединений по настоящему изобретению, указаны ниже в таблицах 1, 2 и 3. Все значения были отнесены к положительному контролю, которым является [1S-(1R*, 4R*, 5S*)]-N-(1-(2-амино-2-оксоэтил)-2-оксо-3-аза-4-фенилметил-5-гидрокси-6-(2-(1-т-бутил-(амино-1-оксометил)

фенил) гексил)-2-хинолинилкарбоксамид.

Иллюстративные данные по активности для соединений, охватываемых настоящим изобретением, представлены ниже в таблицах 1, 2 и 3 и в предшествующих Примерах. Результаты, данные в круглых скобках, приведены для Примера 1 из опубликованной заявки на Европейский патент 0 526 009 A1 = 35B в том же самом анализе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы /1/.



(1)

где:

Q₃ -представляет собой арил или - S - арил, возможно замещенные галогеном, где арил- это карбоциклический ароматический 5-14 членный моноциклический или полициклический остаток;

A представляет собой карбоциклический ароматический 5-14 -членный моноциклический или полциклический остаток;

пиридинил, пиридинил -N - оксид; хинолинил; изохинолинил; индолил; индолинил; тиазолил-1,1- диоксид; тиенил; или тиенил-1,1-диоксид;

B представляет собой карбоциклический ароматический 5-14 -членный моноциклический или полициклический остаток; насыщенный 5-14-членный моноциклический или полициклический остаток, включающий гетероатом азота;

пиридилметилпиперазинил;

октагидротиено[3,2-с] пиридинил; или октагидротиено [3,2-с] пиридинил-1,1-диоксид;

Q₁ и Q₂- независимо представляют собой атом водорода или алкил;

Q₄ - Q₈ независимо представляют собой атом водорода, гидроксил, галоген, нитро-, амина-, алкилсульфониламино-, алкиламино-, алкил, возможно замещенный галогеном, алкоксил, группу -O- J, где J обозначает отгидролизываемую группу, или группу L₆ C(O)L₄, где L₆ обозначает простую связь или - O, а L₄ обозначает алкил или алкоксил;

Y и G представляют собой атомы кислорода;

D представляет собой атом углерода или азота, причем D соединен простой связью с каждым из

165

смежных атомов кольца;

E представляет собой атом углерода;

Q₉ -представляет собой атом водорода ; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где Q₃ выбран из замещенных галогеном и незамещенных фенила, - S - фенила, нафтила и - S-нафтила.

3. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где Q₃ выбран из замещенных галогеном и незамещенных фенила и - S - фенила.

4. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где Q₃ выбран из замещенного галогеном и незамещенного фенила.

5. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где Q₃, выбран из замещенного галогеном и незамещенного - S- фенила.

6. Соединение по п.1, где: один из Q₁ и Q₂ является трет-бутилом;

Q₃ означает - S - фенил или фенил; и

Q₅ обозначает гидроксил или группу -O - J, или фармацевтически приемлемая соль этого соединения.

7. Соединение по п.1, где:

один из Q₁ и Q₂ является трет-бутилом, а другой - атомом водорода;

Q₃ обозначает- S - фенил или фенил;

Q₄ обозначает метил;

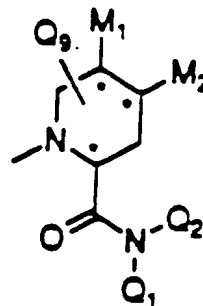
Q₅ обозначает гидроксил или группу - O -J;

Q₆, Q₇ и Q₈ обозначают атомы водорода;

D обозначает атом азота;

A обозначает фенил; и

B обозначает



где M₁ и M₂ представляют собой атомы водорода, или M₁ и M₂ могут образовывать часть кольца, имеющего до 10 членов;

или фармацевтически приемлемая соль этого соединения.

8. Соединение по п.7, где M₁ и M₂ независимо содержат от нуля до восьми неводородных атомов; или фармацевтически приемлемая соль этого соединения.

9. Соединения по п.1, где:

один из Q₁ и Q₂ - является трет-бутилом, а другой - атомом водорода;

166

Q₄ -обозначает метил;

Q₅- обозначает гидроксил или группу - O - J;

Q₆, Q₇ и Q₈ - обозначают атомы водорода;

D- обозначает атом азота;

A обозначает фенил; и

B обозначает декагидроизохинолинил или октагидротиено[3,2-с] пиридинил;

или фармацевтически приемлемая соль этого соединения.

10. Соединение по п.9, где Q₃- обозначает - S - арил; или фармацевтически приемлемая соль этого соединения.

11. Соединение по п.1, где;

339

один из Q₁ и Q₂ является трет-бутилом, а другой - атомом водорода;

Q₃ обозначает - S- арил;

D обозначает атом азота;

B обозначает декагидроизохинолинил или октагидротиено [3, 2-с] пиридинил;

или фармацевтически приемлемая соль этого соединения.

12. Соединение по п.11, где:

A представляет собой карбоциклический ароматический 5-14-членный моноциклический или полициклический остаток;

Q₄ обозначает гидроксил, алкоксил или алкил, возможно замещенный галогеном; и

Q₅ обозначает гидроксил, группу - O - J или алкоксил;

или фармацевтически приемлемая соль этого соединения.

13. Соединение по п. 12, где:

A обозначает фенил;

Q₄ -обозначает алкил; и

Q₅ - обозначает гидроксил или группу - OPO/OH/2, ; или фармацевтически приемлемая соль этого соединения.

14. Соединение по п.11, где Q₃ -, обозначает - S - фенил; или фармацевтически приемлемая соль этого соединения.

15. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где:

по меньшей мере один из Q₁ и Q₂ является алкилом;

Q₄ и Q₈ независимо выбраны из атома водорода, гидроксила, галогена, группы -O -J, где J обозначает отгидролизываемую группу, алкоксила, амино-, алкила, возможно замещенного галогеном, и группы L₆ C(O)L₄ /где L₆ - обозначает простую связь или - O , а L₆ обозначает алкил/;

D обозначает атом азота;

A представляет собой карбоциклический ароматический 5-7-членный моноциклический или полициклический остаток;

пиридинил, пиридинил- N - оксид;

хинолинил; изохинолинил; индолил; индолинил; тиазолил-1, 1-диоксид; тиенил; или тиенил-1,1-диоксид.

В представляет собой насыщенный 8-12-членный моноциклический или полициклический остаток, включающий гетероатом азота;

пиридилметилпиперазинил; октагидротиено [3,2-с] - пиридинил; или

октагидротиено [3,2-с] пиридинил-I,I- диоксид;

16. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.15, где Q₃ выбран из замещенных галогеном и незамещенных фенила, - S - фенила, нафтила и - S - нафтила.

17. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.15, где Q₃ выбран из замещенных галогеном и незамещенных фенила и - S - фенила.

18. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.15, где Q₃ выбран из замещенного галогеном и незамещенного фенила.

19. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.15, где Q₃ выбран из замещенного галогеном и незамещенного - S - фенила.

20. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.15, где:

один из Q₁ и Q₂ является алкилом, а другой - атомом водорода;

Q₄ обозначает алкил;

Q₅ обозначает гидроксил или группу -O - J / где J обозначает отгидролизываемую группу/, или алкоксил или amino-;

E обозначает атом углерода;

A представляет собой карбоциклический ароматический 5-6 - членный моноциклический или полициклический остаток; пиридинил, пиридинил-N- оксид; хинолинил; изохинолинил;

индолил, индолинил; тиазолил-1,1-диоксид;

тиенил; или тиенил-1,1-диоксид;

В представляет собой насыщенный 8-10 членный моноциклический или полициклический остаток, включающий гетероатом азота;

пиридилметилпиперазинил; октагидротиено[3,2-с] пиридинил; или октагидротиено [3,2-с] пиридинил-1,1-диоксид.

21. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.20 , где O₃ выбран из замещенных галогеном и незамещенных фенила, - S - фенила, нафтила и - C - нафтила.

22. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 20, где Q₃ выбран из замещенных галогеном и незамещенных фенила и - S- фенила.

23. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.20. где Q₃ выбран из замещенного галогеном и незамещенного фенила.

24. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.20, где Q₃ выбран из замещенного

галогеном и незамещенного - S- фенила.

25. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.20, где:

один из Q₁ и Q₂, обозначает третичный алкил, а другой - атом водорода;

Q₄ обозначает метил;

Q₅ обозначает гидроксил, amino- или группу - O- J /где J обозначает отгидролизываемую группу /;

A обозначает фенил; и B представляет собой насыщенный 9-10 - членный бициклический остаток, включающий

гетероатом азота;

октагидротиено [3,2-с] пиридинил, или октагидротикено [3,2 с] пиридинил-1,1-диоксид.

26. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.25, где Q₃ выбран из замещенных галогеном и незамещенных фенила, - S - фенила, нафтила и -S - нафтила.

167

339

168

27. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.25, где Q₃ выбран из замещенных галогеном и незамещенных фенила и - S - фенила.

28. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.25, где Q₃ выбран из замещенного галогеном и незамещенного фенила.

29. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 25, где Q₃ выбран из замещенного галогеном и незамещенного - S - фенила.

30. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.25, где В представляет собой декагидроизохинолинил или октагидротиено [3,2-с] пиридинил.

31. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, где:

один из Q₁ и Q₂ является алкилом, а другой - атомом водорода;

Q₄ и Q₈, независимо выбраны из атома водорода, гидроксила, галогена, группы - O- J/ где J обозначает отщепляемую группу/, алкоксила, амино-, алкила, возможно замещенного галогеном, и группы L₆ C(O) L₄ / где L₆ обозначает простую связь или -O-, а L₄ обозначает алкил или алкоксил/;

А представляет собой карбоциклический ароматический 5-7 - членный моноциклический остаток;

пиридинил, пиридинил -N- оксид;

тиазолил- 1,1 -диоксид; тиенил; или тиенил-1,1-диоксид;

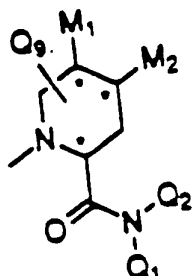
В представляет собой насыщенный 8 - 10 - членный полициклический остаток, включающий гетероатом азота;

октагидротиено [3,2-с] пиридинил; или октагидротиено [3,2-с] пиридинил - 1,1-диоксид.

32. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 31 где В представляет собой насыщенный 9-10 -членный бициклический остаток, включающий гетероатом азота; пиридилметилпиперазинил; октагидротиено [3,2-с] пиридинил или октагидротиено [3,2-с] пиридинил-1, 1-диоксид.

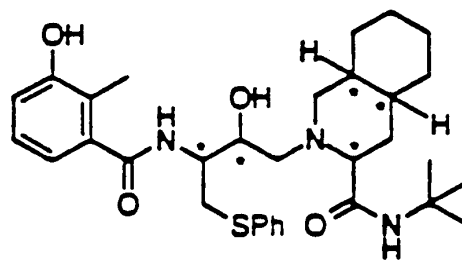
169

33. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.32, где: В обозначает



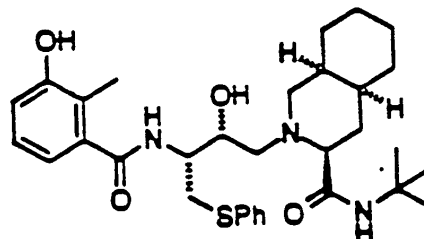
где M₁ и M₂, представляют собой атомы водорода, или M₁ и M₂ могут образовывать часть кольца, имеющего до 10 членов.

34. Соединение формулы



или его пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль.

35. Соединение по п.34, отличающееся тем, что оно представляет собой стереоизомер и имеет формулу

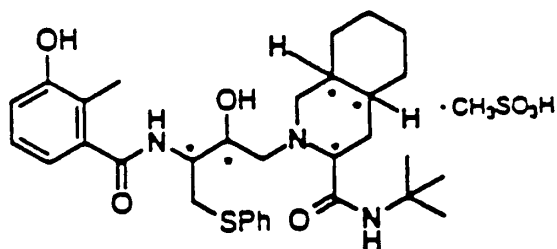


или его пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Существенно чистый стереоизомер, пролекарство или соль по п. 35.

37. Стереоизомер по п.36 отличающийся тем, что он является существенно чистым.

38. Соединение формулы,

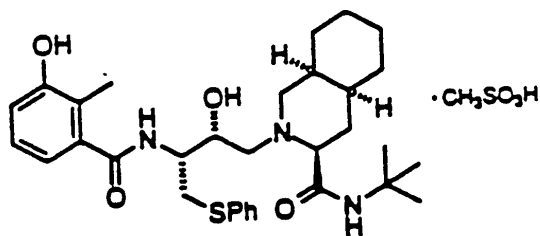


39. Соединение по п.38, отличающееся

339

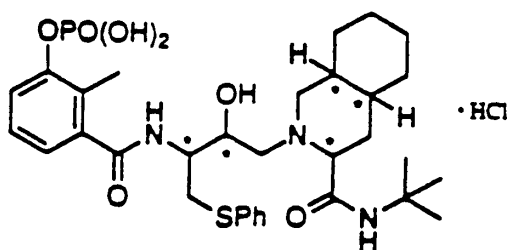
тем, что оно представляет собой стереоизомер и имеет формулу

170

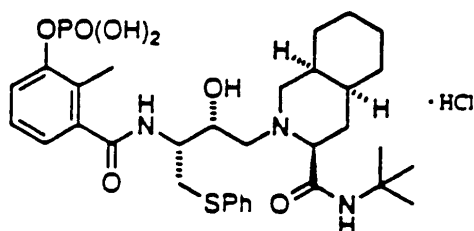


40. Соединение по п.39, отличающееся тем, что оно представляет собой существенно чистый стереоизомер.

41. Соединение формулы

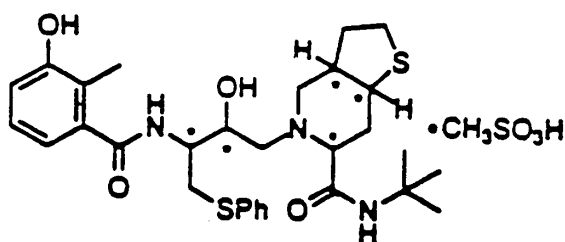


42. Соединение по п.41, отличающееся тем, что оно представляет собой стереоизомер и имеет формулу

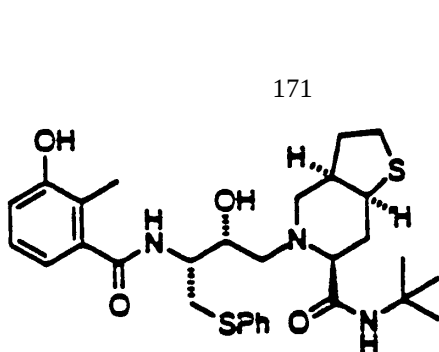


43. Существенно чистый стереоизомер по п.42.

44. Соединение формулы

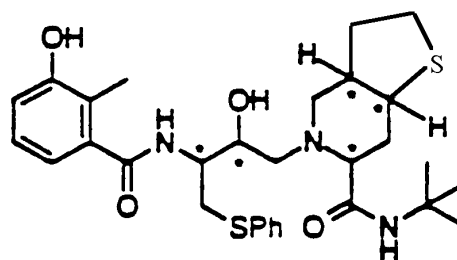


45. Соединение по п.44, отличающееся тем, что оно представляет собой стереоизомер и имеет формулу



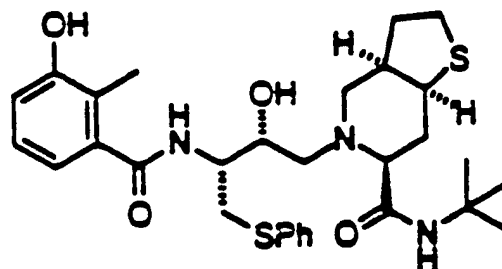
46. Соединение по п.45, отличающееся тем, что оно представляет собой существенно чистый стереоизомер.

47. Соединение формулы



или его пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль.

48. Соединение по п.47, отличающееся тем, что оно представляет собой стереоизомер и имеет формулу



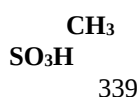
или его пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль.

49. Соединение по п.48, отличающееся тем, что оно представляет собой существенно чистый стереоизомер, пролекарство или соль.

50. Соединение по п.49, отличающееся тем, что оно представляет собой существенно чистый стереоизомер.

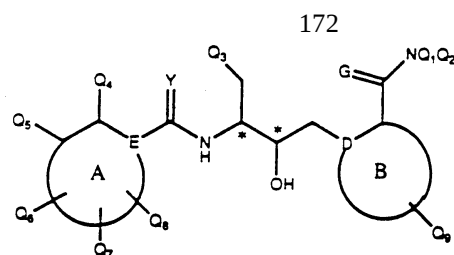
51. Фармацевтическая композиция, ингибирующая ВИЧ -протеазу, содержащая эффективное количество активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что активный ингредиент представляет собой соединение по любому из пп. 1-50.

52. Способ ингибирования ВИЧ -протеазы, при котором на носителя вируса воздействуют эффективным количеством соединения формулы /1/.



171

339



172

(1),

где:

Q_3 представляет собой арил или - S - арил, возможно замещенные галогеном, где арил - это карбоциклический ароматический 5-14 -членный моноциклический или полициклический остаток;

A представляет собой карбоциклический ароматический 5-14-членный моноциклический или полициклический остаток; пиридинил, пиридинил - N- оксид; хинолинил; изохинолинил; индолил;

индолинил; тиазолил-1,1- диоксид; тиенил; или тиенил-1,1-диоксид;

В представляет собой карбоциклический ароматический 5-14 -членный моноциклический или полициклический остаток;

насыщенный 5-14-членный моноциклический или полициклический остаток, включающий гетероатом азота;

пиридилметилпиперазинил;

октагидротиено [3,2-с] пиридинил; или октагидротиено [3,2-с] пиридинил-1,1-диоксид;

Q₁ и Q₂ независимо представляют собой атом водорода или алкил;

Q₄ - Q₈ независимо представляют собой атом водорода, гидроксил, галоген, нитро- амино-, ал-

килсульфониламино-, алкиламино-, алкил, возможно замещенный галогеном, алкоксил, группу - O - J /где J обозначает отгидролизываемую группу/

или группу L₆ C(O)L₄ /где L₆ обозначает простую связь или -O, а L₄ обозначает алкил или алкоксил/;

Y и G представляют собой атомы кислорода;

D представляет собой атом углерода или азота, причем D соединен простой связью с каждым из смежных атомов кольца;

E представляет собой атом углерода;

Q₉ представляет собой атом водорода; или его фармацевтически приемлемой соли.

Таблица 1

Результаты в скобках даны для Примера 1 из опубликованной заявки на Европейский патент 0 526 009 A1 = 35B в одинаковых испытаниях

Пример	Целая клетка IC ₅₀ нМ	Целая клетка IC ₉₀ нМ	SRI CEM нг/мл	SRI MT2 нг/мл	Pandex нг/мл
12	15 (69)		16.5	24.3	9.4 ^a 11.4 ^b
28	*35.7* (41.17)	*91.8* (76.45)			
3	96.1 (70.0)	286.3 (237.3)	15.2	21.3	11.6 ^d
22	399.9 (74.8)	798 (257.8)	136	53	70 ^a
21	414.28 (41.17)	886.16 (76.45)	443	427	7.9 ^a
20	186.11 (43.96)	671.15 (92.17)	153	144	85 ^f
37					33 ^g

a) 35B 3.1 нг/мл b) 35B 2.7 нг/мл c) 35B 9.6 нг/мл

d) 35B 0.48 нг/мл e) 35B 0.7 нг/мл f) 35B 1.3 нг/мл

g) 35B 1.2 нг/мл **тестировалась соль мезилат

Пример	Целая клетка IC ₅₀ нМ	Целая клетка IC ₉₀ нМ	SRI CEM нг/мл	SRI MT2 нг/мл	Pandex нг/мл
25			211	169	2.0 ^b 14.3 ^d
26	56 (70)	165.7 (237.3)	49.7	49.0	2.0 ^e

b) 35B 0.63 нг/мл d) 35B 9.3 нг/мл 3) 35B 0.65 нг/мл

Пример	Целая клетка IC ₅₀ нМ	Целая клетка IC ₉₀ нМ	SRI CEM нг/мл	SRI MT2 нг/мл	Pandex нг/мл
12	15 (69)		16.5	24.3	2.8 ^d 11.4 ^b
23	2.39 (9.93)	19.0 (53.5)	8.62	6.27	0.2 ^c 0.16 ^d
0.2	2.01	57.02			11.6 ^f

173

339

174

24	25 (19)		67 (74.8)	41.4 46.4	2.8 ^e 84%/20 ^d
----	------------	--	--------------	--------------	---

b) 35B 2.7 нг/мл c) 35B 9.3 нг/мл d) 35B 0.63 нг/мл

e) 35B 0.48 нг/мл f) 35B 1.24 нг/мл

Пример	Целая клетка IC ₅₀ нМ	Целая клетка IC ₉₀ нМ	SRI CEM нг/мл	SRI MT2 нг/мл	Pandex нг/мл
29	1587.6	4455.7			2.0 ^a
23	2.39 (9.93)	19.0 (53.5)	8.62	6.27	0.2 ^b 0.16 ^d
31	430.05	884.09			3.5 ^c
32	539.47	2307.2			1.5 ^c
38					35 ^e
39					8 ^f
90					27 ^g
30	366.63	735.75			5.0 ^a

a) 35B 1.2 нг/мл; b) 35B 2.7 нг/мл; c) 35B 2.9 нг/мл; d) 35B 0.63 нг/мл; e) 35B 2.3 нг/мл;
f) 35B 1.5 нг/мл; g) 35B 1.24 нг/мл

Пример	Целая клетка ¹ CEM IC ₉₀ (нМ)	Целая клетка ¹ CEM IC ₅₀ (нМ)	SRI CEM IC ₅₀ нг/мл	SRI MT2 IC ₅₀ нг/мл	Pandex нг/мл
12	47.77 (??) (91.80)* (76.45) 73.15 (78.01)	15 (69) 35.71* (41.17) 22.28 (31.33)	16.5 11.8	24.3 10.0	9.4 ^a 11.4 ^b
3	286.3 (165.7)	96.1 (70)	15.2 11.3	21.3 21.5	11.6 ^d
11		114 (9)	420 338	649 387	13.7 ^b

a) 35B 3.1 нг/мл; b) 35B 2.7 нг/мл; c) 35B 0.38 нг/мл; d) 35B 0.48 нг/мл; e) 35B 1.5 нг/мл; f) 35B 1.3 нг/мл;
g) 35B 1.2 нг/мл; h) 35B 0.65 нг/мл; i) результаты в скобках даны для 35B в одинаковых испытаниях;
k) 35B 1.4 нг/мл; l) 35B 2.1 нг/мл **тестировалась соль мезилат

Пример	Целая клетка ¹ CEM IC ₉₀ (нМ)	Целая клетка ¹ CEM IC ₅₀ (нМ)	SRI CEM IC ₅₀ нг/мл	SRI MT2 IC ₅₀ нг/мл	Pandex нг/мл
1			1000 1380	1310 1500	462 ^a
18		738.75 (70.67)	256 231	254 232	9.6 ^e
7		323 (19)	617 1330	2330 970	18.5 ^b 221 ^d
14			2550 1240	1610 1290	48.7 ^d

a) 35B 3.1 нг/мл; b) 35B 2.7 нг/мл; c) 35B 0.38 нг/мл; d) 35B 0.48 нг/мл; e) 35B 1.5 нг/мл; f) 35B 1.3 нг/мл;
g) 35B 1.2 нг/мл; h) 35B 0.65 нг/мл; i) результаты в скобках даны для 35B в одинаковых испытаниях;
k) 35B 1.4 нг/мл; l) 35B 2.1 нг/мл *тестировалась соль мезилат

Пример	Целая клетка ¹ CEM IC ₉₀ (нМ)	Целая клетка ¹ CEM IC ₅₀ (нМ)	SRI CEM IC ₅₀ нг/мл	SRI MT2 IC ₅₀ нг/мл	Pandex нг/мл
5			4970 4430	7800 5030	1000 ^c
17			2900 2500	8990 5390	346 ^b

	175	339	176		
9					52.7 ^d
8					5.80 ^d

a) 35B 3.1 нг/мл; b) 35B 2.7 нг/мл; c) 35B 0.38 нг/мл; d) 35B 0.48 нг/мл; e) 35B 1.5 нг/мл; f) 35B 1.5 нг/мл;
g) 35B 1.2 нг/мл; h) 35B 0.65 нг/мл; i) результаты в скобках даны для 35B в одинаковых испытаниях;
k) 35B 1.4 нг/мл; l) 35B 2.1 нг/мл *тестировалась соль мезилат

Пример	Целая клетка ¹ CEM IC ₉₀ (нМ)	Целая клетка ¹ CEM IC ₅₀ (нМ)	SRI CEM IC ₅₀ нг/мл	SRI MT2 IC ₅₀ нг/мл	Pandex нг/мл
16					125 ^c
15			1430 1590	1680 1470	181 ^c
36			2430 1730	1870 2300	93 ^e
82					158 ^f

а) 35В 3.1 нг/мл; б) 35В 2.7 нг/мл; в) 35В 0.38 нг/мл; д) 35В 0.48 нг/мл; е) 35В 1.5 нг/мл; ф) 35В 1.5 нг/мл;
 г) 35В 1.2 нг/мл; h) 35В 0.65 нг/мл; и) результаты в скобках даны для 35В в одинаковых испытаниях;
 к) 35В 1.4 нг/мл; л) 35В 2.1 нг/мл *тестировалась соль мезилат

Пример	Целая клетка ¹ CEM IC ₉₀ (нМ)	Целая клетка ¹ CEM IC ₅₀ (нМ)	SRI CEM IC ₅₀ нг/мл	SRI MT2 IC ₅₀ нг/мл	Pandex нг/мл
80	27.94	8.99			462 ^a
78	66.48 (73.81)	8.64 (19.96)	1380 34.1 45.8	1640 80.0 80.0	1993 ^g
2			1380 1580	2330 970	520 ^d

а) 35В 3.1 нг/мл; б) 35В 2.7 нг/мл; в) 35В 0.38 нг/мл; д) 35В 0.48 нг/мл; е) 35В 1.5 нг/мл; ф) 35В 1.3 нг/мл;
 г) 35В 1.2 нг/мл; h) 35В 0.65 нг/мл; и) результаты в скобках даны для 35В в одинаковых испытаниях;
 к) 35В 1.4 нг/мл; л) 35В 2.1 нг/мл *тестировалась соль мезилат

Пример	Целая клетка ¹ CEM IC ₅₀ (нМ)	Целая клетка ¹ CEM IC ₉₀ (нМ)	SRI CEM IC ₅₀ нг/мл	SRI MT2 IC ₅₀ нг/мл	Pandex нг/мл
19	16.10 (52.77)	41.96 (101.17)			0.42 ^a
33	39.54 (22.02)	200.15 (80.07)			2 ^b
34	149.05 (22.80)	564.04 (80.07)			5.4 ^b
35			501 156	519 368	73 ^c

а) 35В 1.5 нг/мл; б) 35В 1.2 нг/мл; в) 35В 2.3 нг/мл; д) 35В 1.9 нг/мл; е) результаты в скобках даны для 35В в одинаковых испытаниях; *тестировалась соль мезилат

Таблица 2

Пример 74 I

IC₅₀ = 0.3 нм (Pandex)

IC₅₀ = 4.06 нм (целая клетка)

IC₉₀ = 9.74 нм (целая клетка)

Пример 75

IC₅₀ = 14.5 нм (целая клетка)

IC₉₀ = 56.1 нм (целая клетка)

177

339

178

Таблица 3

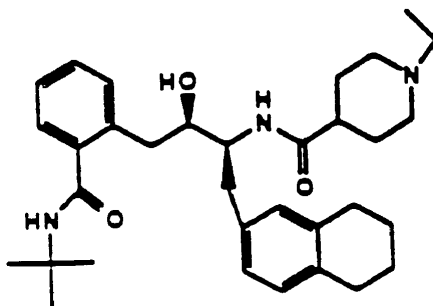
Ингибиторная активность

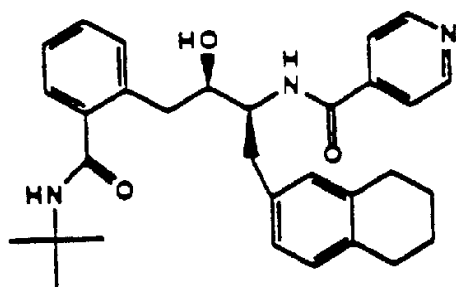
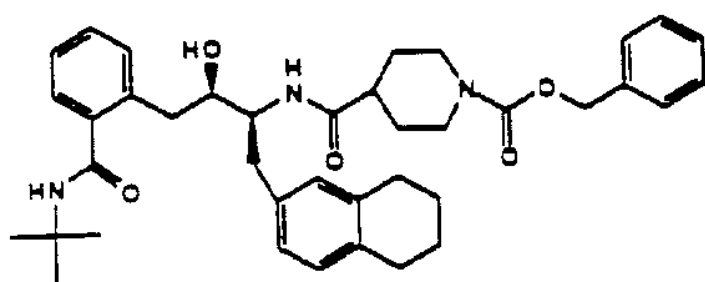
Пример №	Флуоресцентный анализ IC ₅₀ в мкг/мл
----------	--

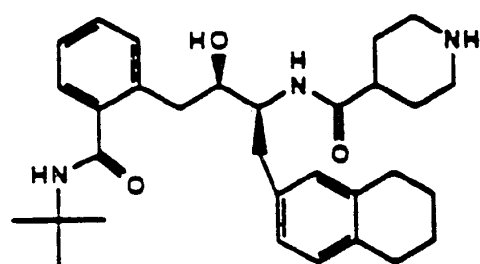
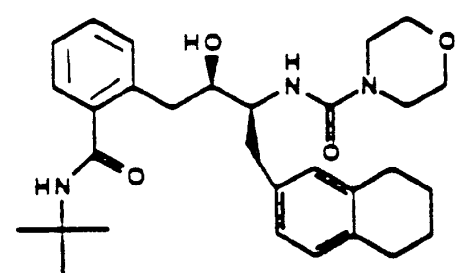
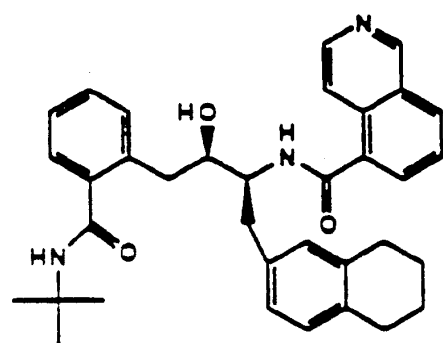
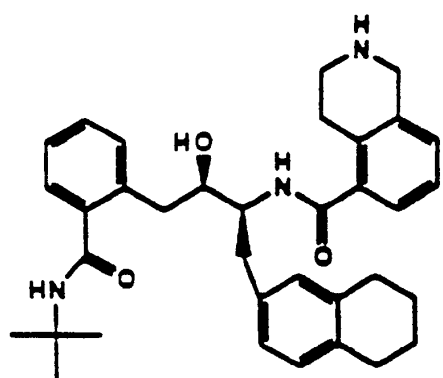
Контроль 1.0

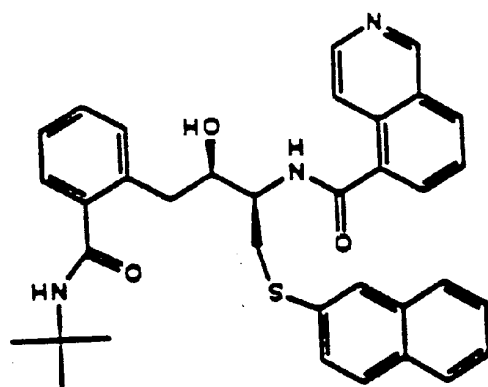
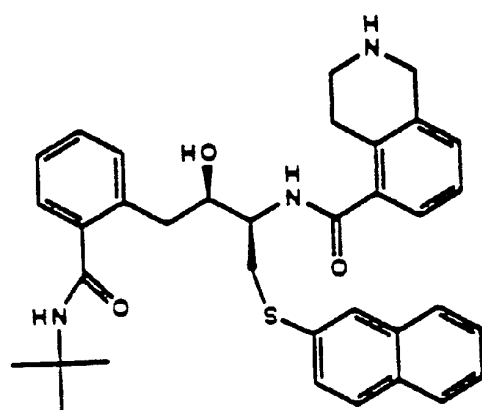
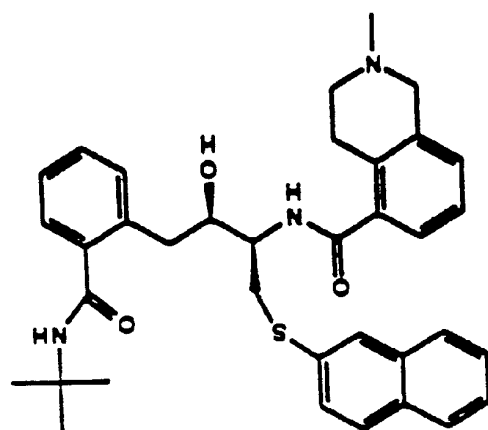
1 962
 2 1083
 3 24.2
 4 1425*
 5 2631
 6 513*

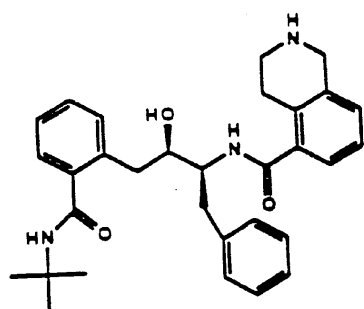
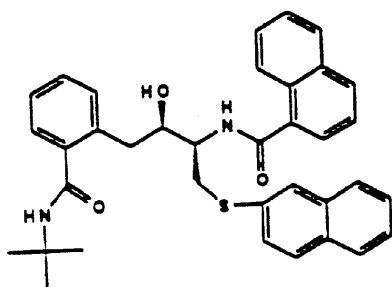
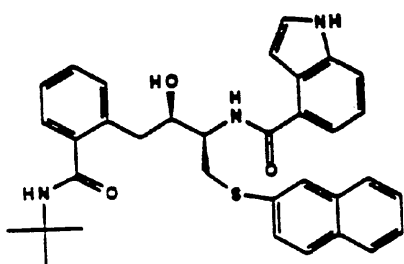
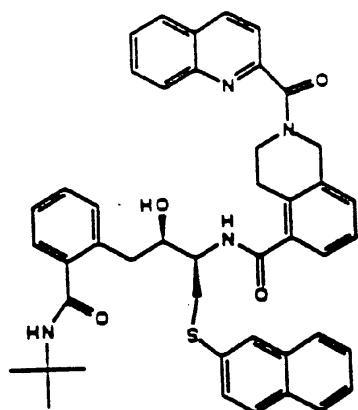
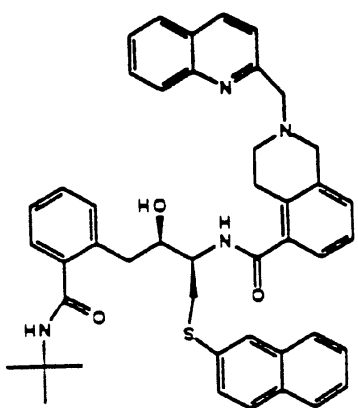
7	255*	46	0.133
8	16.4	47	0.063
9	17	48	0.091
10	N.T.	49	0.177
11	5.1	50	0.086
12	8.3*	51	0.12
13	346	52	0.50
14	101	53	0.281
15	377	54	0.055
16	329	55	0.077
17	269*	56	0.112
18	67.2*	57	0.094
19	0.32	58	0.8
20	6.5	59	0.18
21	9.4	60	0.350
22	0.73	61	0.4
23	0.25	62	1.6
24	5.8	63	0.198
25	3.2	64	0.250
26	3.1	65	0.113
27	НТ	66	0.39
28	N.T.	67	0.274
29	1.7	68	0.54310
30	4.2	69	30
31	1.2	70	IC ₃₅ (15)** 0.105
32	0.52	71	0.18
33	1.7	72	0.63
34	4.5	73	1..94
35	31.7		
36	62		НТ не тестировали
37	27.5		* рассчитанное среднее
38	15.2		** Концентрация ингибитора не превышала 15
39	5.3		мкг/мл
40	0.010		
41	0.006		Примеры структур соединений, охватываемых
43	0.106		настоящим изобретением, приведены в нижесле-
44	0.540		дующей Таблице 4
45	0.07		

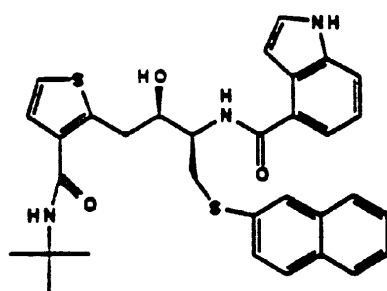
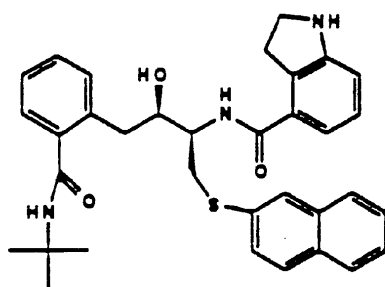
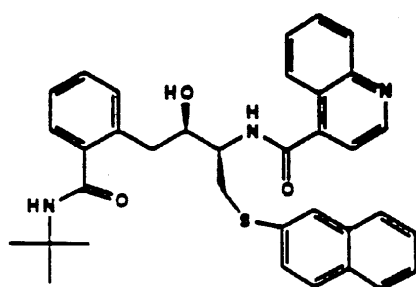
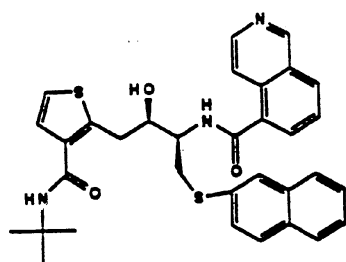
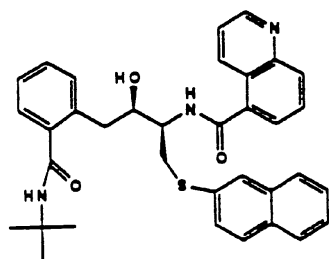
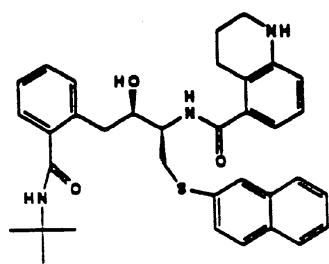


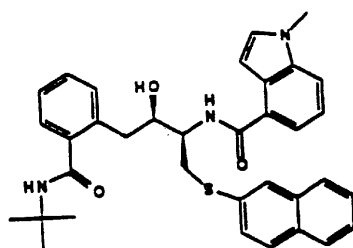
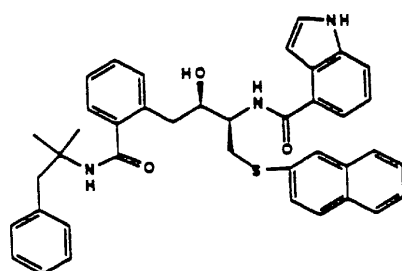
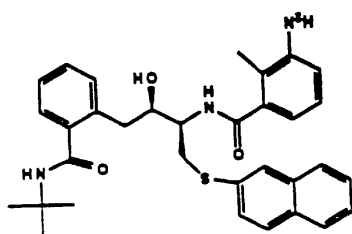
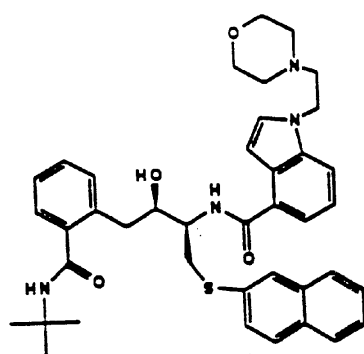
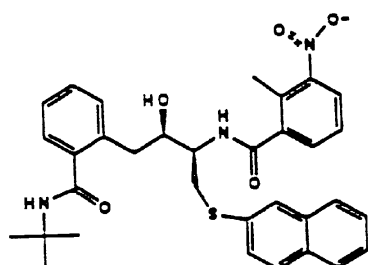
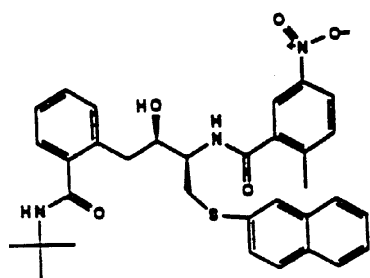


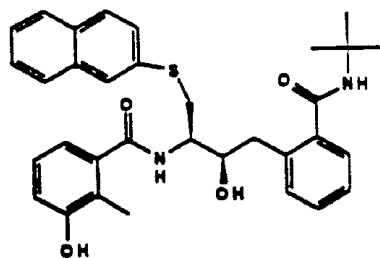
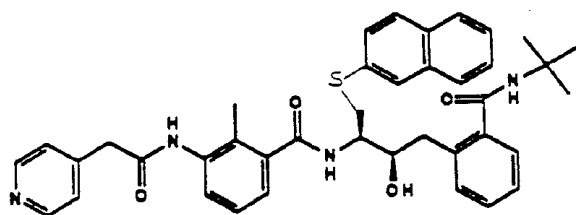
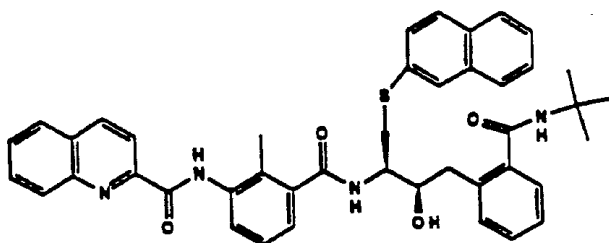
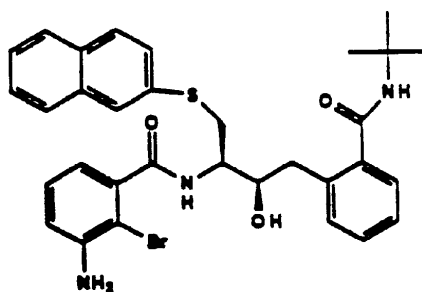
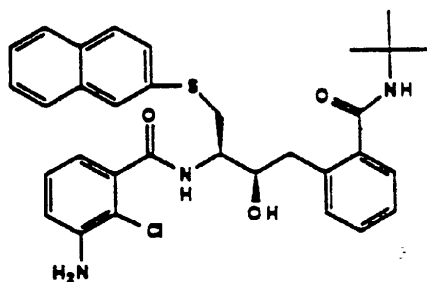
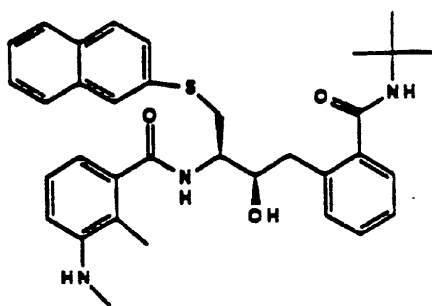


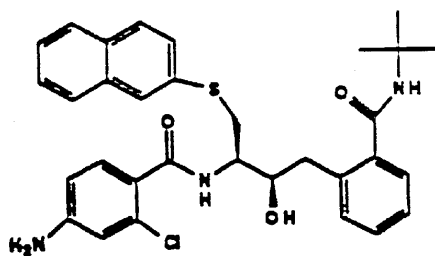
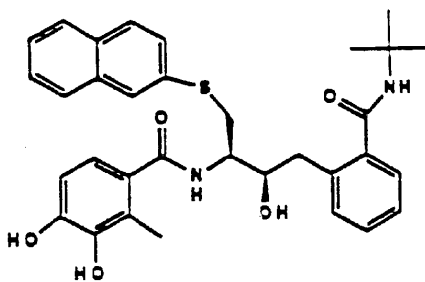
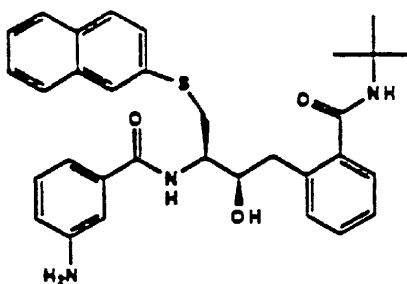
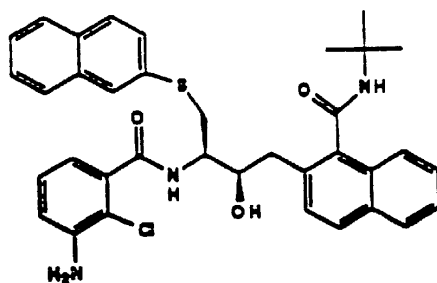
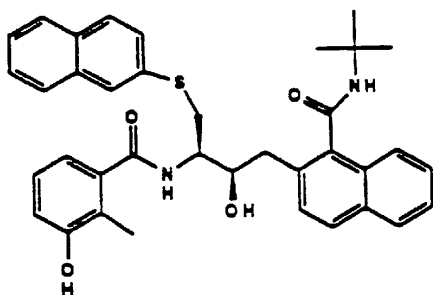
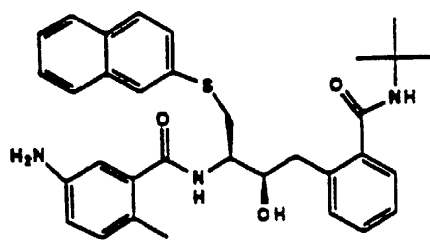


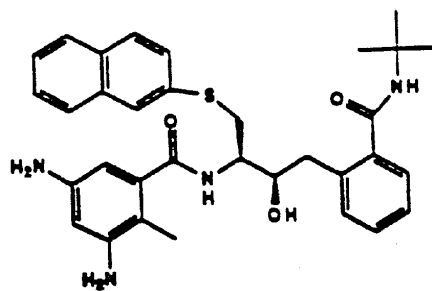
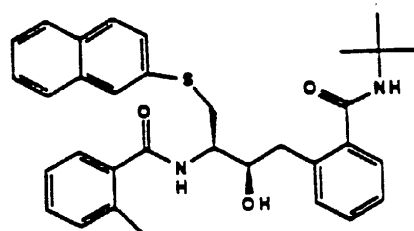
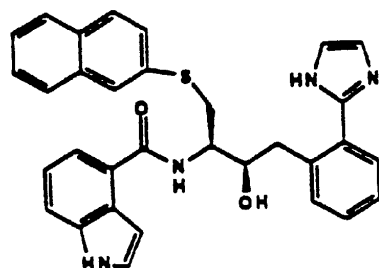
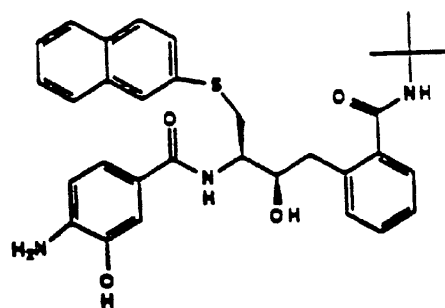
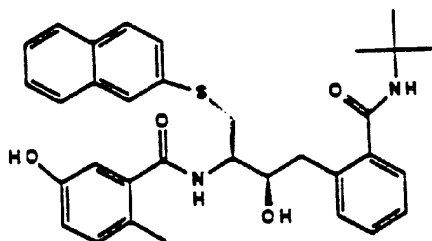
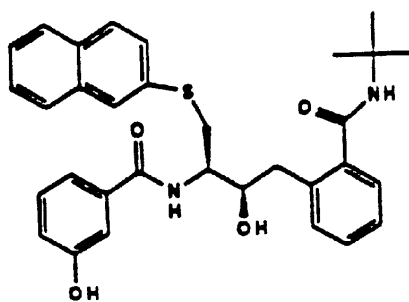


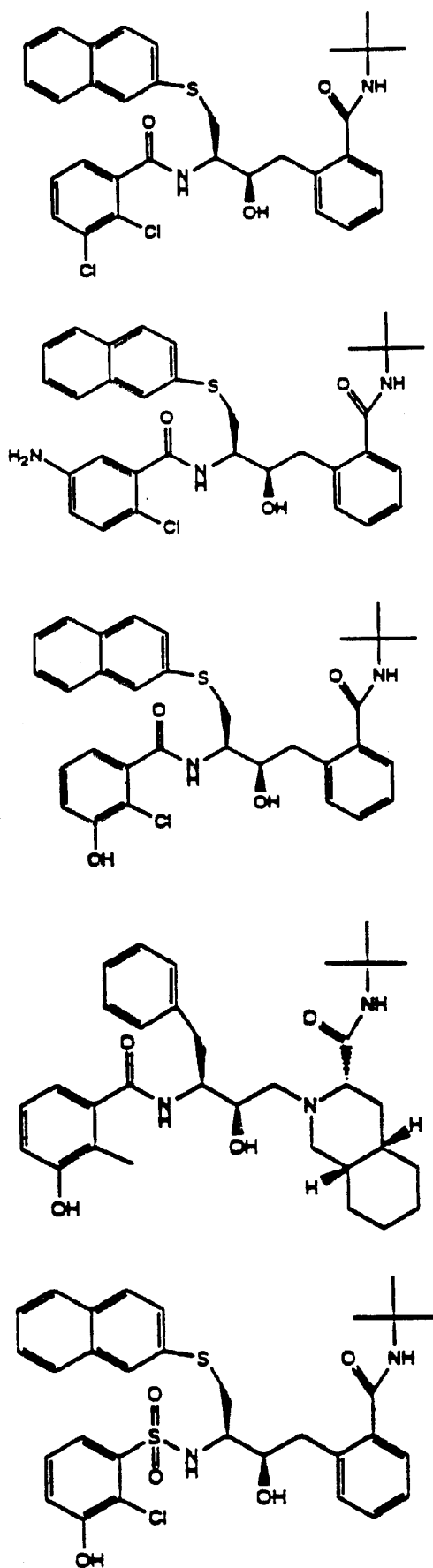












Реакционная схема III

