



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **78026** (13) **U**

(51) МПК (2006)

A61K 31/165	C07D 231/12 (2007.01)
A61K 31/36 (2007.01)	C07D 233/54 (2007.01)
A61K 31/381	C07D 233/61 (2007.01)
A61K 31/415	C07D 237/08 (2007.01)
A61K 31/4174 (2007.01)	C07D 237/12 (2007.01)
A61K 31/4178 (2007.01)	C07D 237/20 (2007.01)
A61K 31/4196	C07D 239/26 (2007.01)
A61K 31/42	C07D 239/42 (2007.01)
A61K 31/421	C07D 241/12 (2007.01)
A61K 31/4245	C07D 249/08 (2007.01)
A61K 31/426	C07D 253/00
A61K 31/433	C07D 261/08 (2007.01)
A61K 31/4406	C07D 261/10 (2007.01)
A61K 31/4409	C07D 261/12 (2007.01)
A61K 31/4418	C07D 261/14 (2007.01)
A61K 31/4425	C07D 261/18 (2007.01)
A61K 31/4965	C07D 263/06 (2007.01)
A61K 31/50	C07D 263/14 (2007.01)
A61K 31/505	C07D 263/22 (2007.01)
A61K 31/53	C07D 271/06 (2007.01)
A61P 31/04 (2007.01)	C07D 271/10 (2007.01)
C07C 233/18 (2007.01)	C07D 275/00
C07C 233/31 (2007.01)	C07D 277/20 (2007.01)
C07C 233/47 (2007.01)	C07D 277/28 (2007.01)
C07C 251/48 (2007.01)	C07D 277/40 (2007.01)
C07C 255/60 (2007.01)	C07D 285/08 (2007.01)
C07C 311/37 (2007.01)	C07D 285/12 (2007.01)
C07C 311/46 (2007.01)	C07D 285/125 (2007.01)
C07C 317/32 (2007.01)	C07D 285/135 (2007.01)
C07D 213/40 (2007.01)	C07D 317/58 (2007.01)
C07D 213/63 (2007.01)	C07D 333/20 (2007.01)
C07D 213/73 (2007.01)	C07D 413/10 (2007.01)
C07D 213/75 (2007.01)	C07D 417/10 (2007.01)
C07D 213/84 (2007.01)	

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАР-
ТАМЕНТ ІНТЕЛЕКТУА-
ЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) АНТИБІОТИКИ ФЛОРФЕНІКОЛОВОГО ТИПУ

1

2

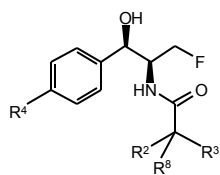
(21) 20041008142
(22) 07.03.2003
(24) 15.02.2007
(86) PCT/IB03/03140, 07.03.2003
(31) 10/094.688
(32) 08.03.2002
(33) US
(46) 15.02.2007, Бюл. № 2, 2007 р.
(72) Бооямра Константін Дж., US, Чонг Лі С., US,
Хекер Скотт Дж., US, Глінка Томаш В., US, Шустер
Дейл Е., US
(73) ШЕРІНГ-ПЛАУ ЛТД., CH
(56) FR 4 604 M 21.11.1966
BE 669 982 A 22.03.1966
BE 638 755 A 16.04.1964

NIELSEN P.E. ET AL.: "Light-Sensitive
Chloramphenicol Analogs" ACTA CHEMICA
SCANDINAVICA B, vol. B29, no. 6, 1975
HANSCH, C. ETAL.: "Structure-Activity Relation of
Chloramphenicols" JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, vol. 16, no. 8, 1973
MITSCHER, L.A. ET AL.: "Circular Dichroism of Aryl
Diastereoisomers. 3. Cupra A Spectra of
Chloramphenicol Derivatives" JOURNAL OF
MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 16, no. 2, 1973
VON STRANDTMANN M. ET AL.: "Synthesis of p-
Acyl Analogs of Chloramphenicol and their
Antimicrobial Properties" JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, vol. 10, no. 5, 1967
(57) 1. Сполука, що має формулу:

(13) **C2**

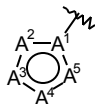
(11) **78026**

(19) **UA**

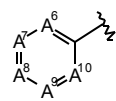


в якій:

R^2 і R^3 , незалежно, вибирають з групи, що містить водень, (1C-4C)алкіл, гало, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$ і N_3 ;



R^4 вибирають з групи, що містить:



де:

A^1 є вуглецем або азотом і атоми вуглецю в кільці, незалежно, заміщені замісником, що вибирають з групи, яка містить водень, (1C-4C)алкіл, (3C-6C)циклоалкіл, (1C-4C)алкілO-, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, гало, (1C-4C)алкілSO-, (1C-4C)алкілSO₂-, NH_2SO_2 -, (1C-4C)алкілNHSO₂-, ((1C-4C)алкіл)₂NSO₂-, $-\text{NH}_2$, (1C-4C)алкілNH-, ((1C-4C)алкіл)₂N-, (1C-4C)алкілSO₂NH-, (1C-4C)алкілC(O)-, (3C-6C)циклоалкілC(O)-, (1C-4C)алкілOC(O)-, (1C-4C)алкілC(O)NH-, $-\text{C(O)NH}_2$, (1C-4C)алкілNHC(O)- і ((1C-4C)алкіл)₂NC(O)-, де будь-які алкільні групи в будь-якому з замісників можуть, необов'язково, бути заміщені групою, що вибирають з гало і $-\text{OH}$; A^2 , A^3 , A^4 і A^5 , незалежно, вибирають з групи, що містить вуглець, азот, кисень і сірку, за умови, що, принаймні, один з A^1 - A^5 не є вуглецем, і що загальна кількість атомів азоту, кисню і сірки в кільці не перевищує 4, і що кільце є ароматичним; а якщо A^1 є вуглецем і кільце не містить кисень або сірку, один з атомів азоту може, необов'язково, бути заміщений замісником, що вибирають з групи, яка містить (1C-4C)алкіл, (1C-4C)алкілSO₂- і $-\text{NH}_2$;

де:

A^6 , A^7 , A^8 , A^9 і A^{10} , незалежно, вибирають з групи,



що містить вуглець, азот і



тільки один з A^6 - A^{10} може бути

два або три атоми A^6 - A^{10} означають азот;

і атоми вуглецю в кільці, незалежно, заміщені замісником, що вибирають з групи, яка містить водень, (1C-4C)алкіл, (3C-6C)циклоалкіл, (1C-4C)алкілO-, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, гало, (1C-4C)алкілSO-, (1C-4C)алкілSO₂-, NH_2SO_2 -, (1C-4C)алкілNHSO₂-, ((1C-4C)алкіл)₂NSO₂-, $-\text{NH}_2$, (1C-4C)алкілNH-, ((1C-4C)алкіл)₂N-, (1C-4C)алкілSO₂NH-, (1C-4C)алкілC(O)-, (3C-6C)циклоалкілC(O)-, (1C-4C)алкілOC(O)-, (1C-4C)алкілC(O)NH-, $-\text{C(O)NH}_2$, (1C-4C)алкілNHC(O)-, ((1C-4C)алкіл)₂NC(O)- і $-\text{OCH}_2\text{O}-$, при цьому атоми кисню в $-\text{OCH}_2\text{O}-$ приєднані до сусідніх атомів вуглецю, де будь-які алкільні групи в будь-якому з замісників можуть, необов'язково, бути заміщені групою, що вибирають з гало і $-\text{OH}$;

R^8 є воднем у всіх сполуках, за винятком, коли R^2 і R^3 обидва є F, тоді R^8 є воднем або F; і

сполука є або рацематом, що має показану відносну стереохімію, або є, по суті, енантіомерно чистою і має показану абсолютну стереохімію.

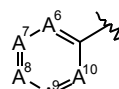
2. Сполука згідно з пунктом 1, в якій: R^2 і R^3 , незалежно, вибирають з групи, що містить Cl і F; і R^8 є воднем.

3. Сполука згідно з пунктом 1 або 2, де R^4 є



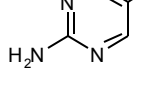
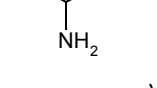
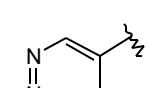
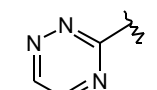
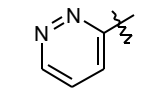
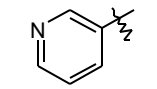
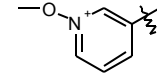
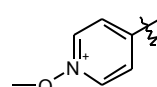
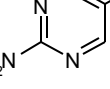
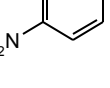
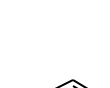
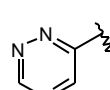
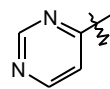
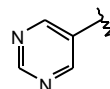
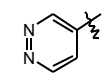
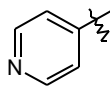
, де будь-який з A^6 - A^{10} , що є вуглецем, є заміщеним замісником, що вибирають з групи, яка містить водень, $-\text{NH}_2$, гало-, $-\text{CN}$, (1C-4C)алкіл-, (1C-4C)алкілC(O)-, (1C-4C)алкілSO-, (1C-4C)алкілSO₂-, NH_2SO_2 -, (1C-4C)алкілSO₂NH-, (1C-4C)алкілNHSO₂-, ((1C-4C)алкіл)₂NSO₂-, де будь-яка з алкільних груп в будь-якому з замісників може бути незаміщеною або заміщеною гало або $-\text{OH}$.

4. Сполука згідно з пунктом 1 або 2, де R^4 є



, де будь-який з A^6 - A^{10} , що є вуглецем може бути заміщений $-\text{NH}_2$, а інші атоми вуглецю A^6 - A^{10} є незаміщеними.

5. Сполука згідно з пунктом 1 або 2, в якій R^4 вибирають з групи, що містить:



6. Сполука згідно з пунктом 1 або 2, в якій R^4 є

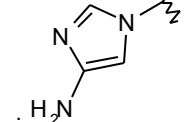
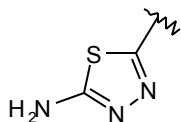
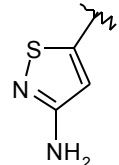
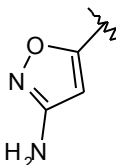
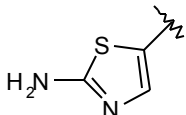
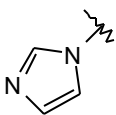
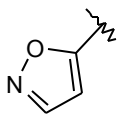
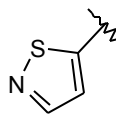
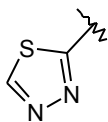
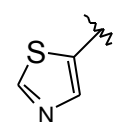


, де A^1 , A^2 , A^3 , A^4 і A^5 є такими, як визначено в пункті 1.

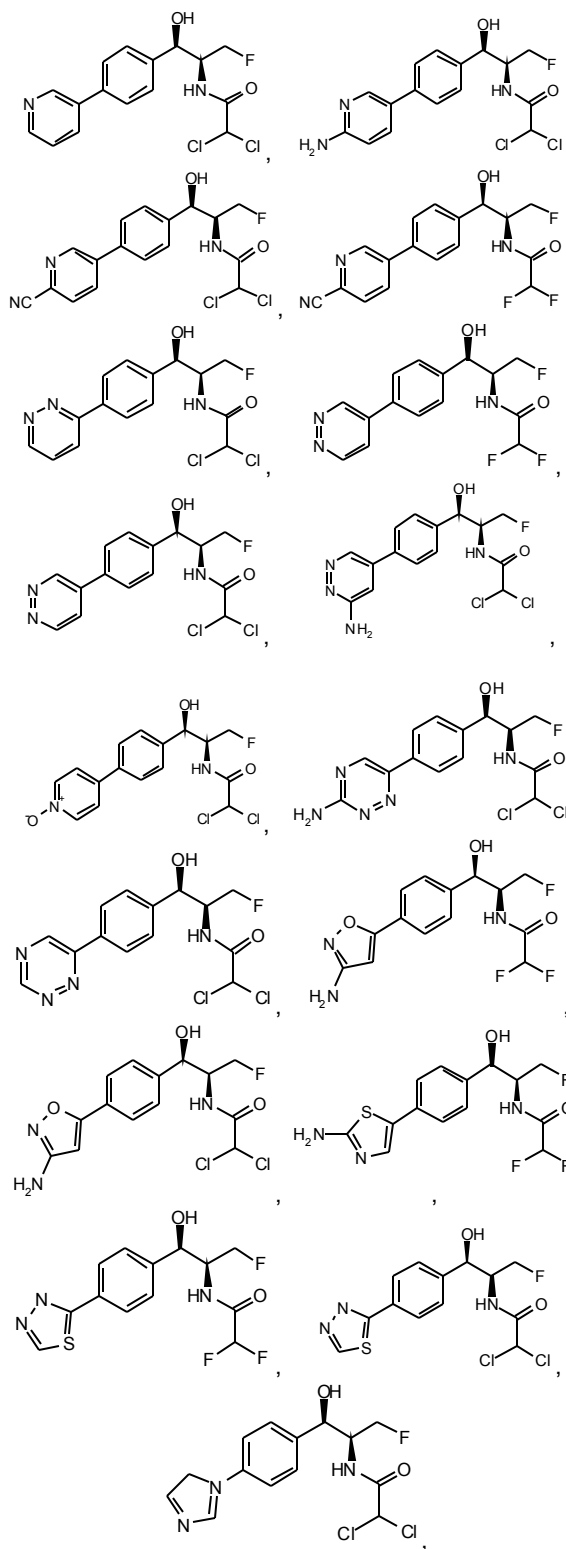
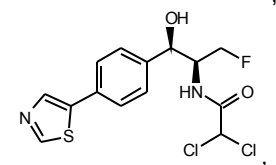
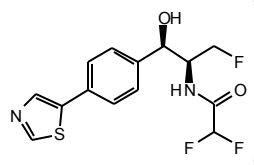
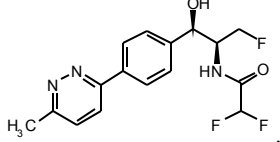
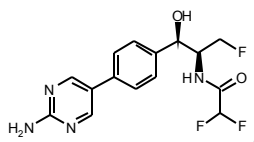
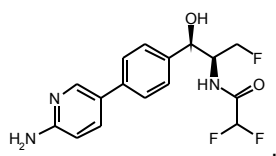
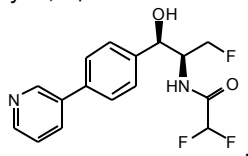
7. Сполука згідно з пунктом 6, в якій всі атоми вуглецю і азоту є незаміщеними.

8. Сполука згідно з пунктом 6, в якій один з A^2 - A^5 , що є вуглецем, заміщений $-NH_2$ групою, всі інші вуглеці і атоми азоту в кільці є незаміщеними.

9. Сполука згідно з пунктом 1 або 2, в якій R^4 вибирають з групи, що містить:

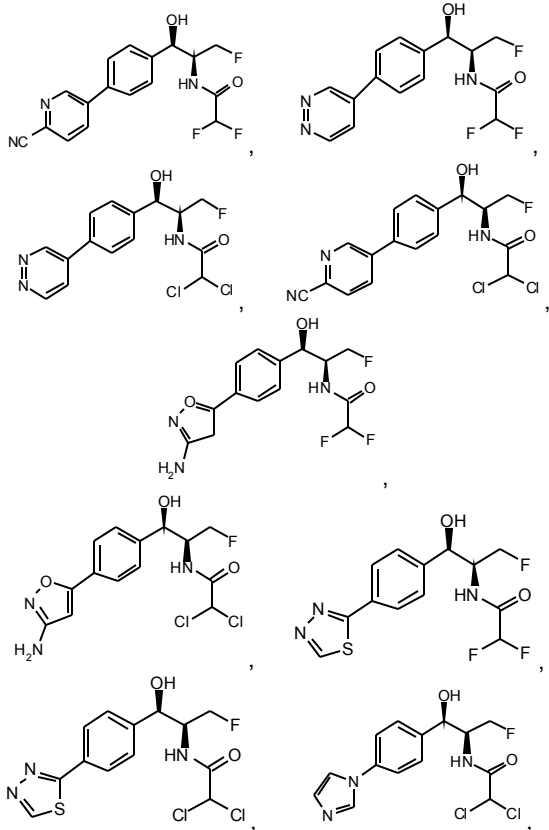


10. Сполука згідно з пунктом 2, яку вибирають з групи, що містить:



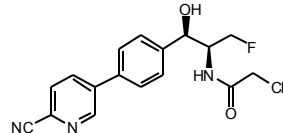
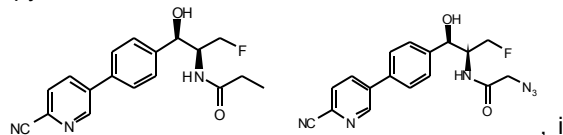
де сполука є або рацематом, що має показану відносну стереохімію, або є, по суті, енантіомерно чистою і має показану абсолютну стереохімію.

11. Сполука згідно з пунктом 10, яку вибирають з групи, що містить:

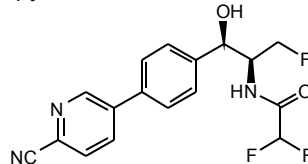


де сполука є або рацематом, що має показану відносну стереохімію, або є, по суті, енантімерно чистою і має показану абсолютну стереохімію.

12. Сполука згідно з пунктом 1, яку вибирають з групи, що містить:



13. Сполука згідно з пунктом 1, яку вибирають з групи, що містить:



14. Сполука згідно з пунктом 13, яка є рацематом, що має показану відносну стереохімію.

15. Сполука згідно з пунктом 1 або 13, де сполука є, в основному, енантімерно чистою і має абсолютну конфігурацію 1-(R)-2-(S).

16. Спосіб лікування або попередження бактеріальної інфекції, що включає введення пацієнтові, який цього потребує, фармацевтично ефективної кількості сполуки згідно з пунктом 1, 2 або 13.

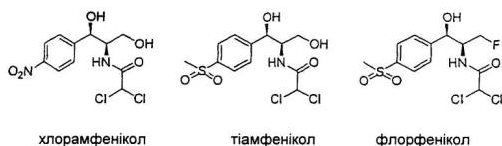
17. Спосіб згідно з пунктом 16, де бактеріальна інфекція викликана бактеріями роду *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Bacterioides*, *Aeromonas*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Actinobacillus*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Edwardsiella*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bordetella*, *Proteus* або *Mannheimia*.

18. Спосіб згідно з пунктом 17, де бактеріальна інфекція викликана *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus*, *Fusobacterium necrophorum*, *Bacterioides melaninogenicus*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Salmonella choleraesuis*, *Mycoplasma bovis*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma hyorhinis*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Edwardsiella ictaluri*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* або *Aeromonas salmonicida*.

Представлений винахід стосується органічної хімії, фармацевтичної хімії, біохімії і медицини. Зокрема, стосується нових антибіотиків флорфенікологового типу.

Флорфенікол антибіотиком широкого спектру дії з активністю проти багатьох грам-негативних і грам-позитивних бактерій. Флорфенікол корисний для попередження і лікування бактеріальних інфекцій завдяки сприйняттю патогенами птахів, рептилій, риб, молюсків і ссавців. Одним з його перших застосувань є використання при лікуванні пневмонії і пов'язаних респіраторних інфекцій у великої рогатої худоби (часто взагалі згадується як респіраторне захворювання корів або РЗК) викликаних *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* і(або) *Haemophilus somnus*. Його також призначають при лікуванні пододерматиту у великої рогатої худоби

викликаного *Fusobacterium necrophorum* і *Bacterioides melaninogenicus*, респіраторного захворювання свиней викликаного *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Salmonella choleraesuis* і(або) *Mycoplasma* spp., колибацилезу у курей викликаного *Escherichia coli*, кишкової септицемії у сомів викликаного *Edwardsiella ictaluri*, і фурункульозу у лосося викликаного *Aeromonas salmonicida*. Іншими видами бактерій, що є сприйнятливими до дії флорфеніколу є *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bordetella*, *Proteus*, і *Shigella*. Зокрема, флорамфеніколостійкі штами організмів, таких як *K.pneumoniae*, *E.cloacae*, *S.typhus* і *E.coli* є сприйнятливими до флорфеніколу.

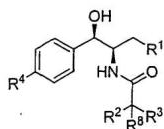


Флорфенікол є структурним аналогом тіамфеніколу, який в свою чергу є похідним хлорамфеніколу, в якому присутня ароматична нітрогрупа, де нітрогрупа втягнута в хлорамфеніколіндуковану недозозалежну незворотну апластичну анемію у людей, замінена метилсульфонільною групою. Флорфенікол має атом фтору на місці первинної гідроксильної групи хлорамфеніколу і тіамфеніколу. Це надає флорфеніколу меншої сприйнятливості до деактивування бактерійвмісним плазмідкованим ферментом, хлорамфеніколацетилтрансфераза (ХАТ), який ацилює первинну гідроксильну групу хлорамфеніколу і тіамфеніколу, таким чином перешкоджаючи їх зв'язуванню з рибосомальними підодинамицями сприйнятливої бактерії. Рибосомальне зв'язування є первинним механізмом дії хлорамфеніколових антибіотиків і призводить до інгібування пептидил-трасферази, яка відповідає за перенесення амінокислот до пептидних ланцюгів, що будуються, і подальшого утворення білку в бактерії. Однак, сполуки, що мають первинну гідроксильну групу не придатні для лікування бактеріальних інфекцій, що підтверджено тривалим застосуванням хлорамфеніколу і тіамфеніколу у всьому світі.

В останні роки, ряд бактеріальних родів і видів почали проявляти деяку стійкість до флорфеніколу. Наприклад, стійкість спостерігається для видів *Salmonella* [Bolton, L.F., et al., Clin. Microbiol. 1999, 37, 1348], *E. coli* [Keyes, K., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 2000, 44, 421.], *Klebsiella pneumoniae* [Cloeckaert, B., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 2001, 45, 2381], і у водних патогенах, *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* [раніше *Pasteurella piscicida*] [Kim, E., et al., Microbiol. Immunol., 1996, 40, 665]. Ця стійкість пояснюється висококонсервативним геном (flo), що продукує антибіотичний насос витікання (Flo).

Поява і загрозливе поширення стійкості до флорфеніколу створює необхідність у нових антибіотиках, що зберігають або перевищують активність флорфеніколу, підтримуючи його непроникність до ферменту ХАТ і, крім того, не є субстратом для насосу витікання Flo. Сполуки представленого винаходу є такими антибіотиками.

Таким чином, втіленням цього винаходу є сполука, що має хімічну формулу:



в якій:

R^1 вибирають з групи, що містить -OH і -F;

R^2 і R^3 , незалежно, вибирають з групи, що містить водень, (1C-4C)алкіл, гало, -CF₃, -NH₂, -CN і N₃;

R^4 вибирають з групи, що містить: -C(=R⁵)R⁶,

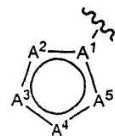
де:

R^5 вибирають з групи, що містить кисень, N-C=N і NOR⁷,

де:

R^7 вибирають з групи, що містить водень, алкіл, арил, гетероарил, аліцикліл і гетероаліцикліл;

R^6 вибирають з групи, що містить водень, (1C-4C)алкіл, (3C-6C)циклоалкіл, (1C-4C)алкокси, арил, гетероарил, аліцикліл і гетероаліцикліл;



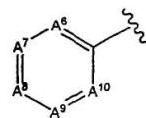
де:

A^1 є вуглецем або азотом;

A^2 , A^3 , A^4 і A^5 , незалежно, вибирають з групи, що містить вуглець, азот, кисень і сірку, при умові, що, принаймні, один з A^1 - A^5 не є вуглецем, що загальна кількість атомів азоту, кисню і сірки в кільці не перевищує 4 і що кільце є ароматичним;

атоми вуглецю в кільці, незалежно, заміщені замісником, що вибирають з групи, яка містить водень, (1C-4C)алкіл, (3C-6C)циклоалкіл, (1C-4C)алкілO-, -CF₃, -OH, -CN, гало, (1C-4C)алкілS(O)-, (1C-4C)алкілS(O)₂-, NH₂SO₂-, (1C-4C)алкілNHSO₂-, ((1C-4C)алкіл)₂NSO₂-, -NH₂, (1C-4C)алкілNH-, ((1C-4C)алкіл)₂N-, (1C-4C)алкілSO₂NH-, (1C-4C)алкілC(O)-, (3C-6C)циклоалкілC(O)-, (1C-4C)алкілOC(O)-, (1C-4C)алкілC(O)NH-, -C(O)NH₂, (1C-4C)алкілNHC(O)- і ((1C-4C)алкіл)₂NC(O)-, де будь-які алкільні групи в будь-якому з замісників можуть, необов'язково, бути заміщені групою, що вибирають з гало і -OH;

якщо A^1 є вуглецем і кільце не містить кисень або сірку, один з атомів азоту може, необов'язково, бути заміщений замісником, що вибирають з групи, яка містить (1C-4C)алкіл, (1C-4C)алкілS(O)₂- і -NH₂;



де:

A^6 , A^7 , A^8 , A^9 і A^{10} , незалежно, вибирають з

групи, що містить вуглець, азот і $\text{>N}^+-\text{O}^-$, при умові, що тільки один з A^6 - A^{10} може бути $\text{>N}^+-\text{O}^-$;

атоми вуглецю в кільці, незалежно, заміщені замісником, що вибирають з групи, яка містить водень, (1C-4C)алкіл, (3C-6C)циклоалкіл, (1C-4C)алкілO-, -CF₃, -OH, -CN, гало, (1C-4C)алкілS(O)-, (1C-4C)алкілS(O)₂-, NH₂SO₂-, (1C-4C)алкілNHSO₂-, ((1C-4C)алкіл)₂NSO₂-, -NH₂, (1C-4C)алкілNH-, ((1C-4C)алкіл)₂N-, (1C-4C)алкілSO₂NH-, (1C-4C)алкілC(O)-, (3C-6C)циклоалкілC(O)-, (1C-4C)алкілOC(O)-, (1C-4C)алкілC(O)NH-, -C(O)NH₂, (1C-4C)алкілNHC(O)-, ((1C-4C)алкіл)₂NC(O)- і -OCH₂O-, атоми кисню в -OCH₂O-приєднані до сусідніх атомів вуглецю, де будь-які алкільні групи в будь-якому з замісників можуть, необов'язково, бути заміщені групою, що вибирають з гало і -OH;

R^8 є воднем у всіх сполуках, за винятком, коли R^2 і R^3 обидва є F, тоді R^8 є воднем або F; і,

сполука є або рацематом, що має показану відносну стереохімію, або є, по суті, енантіомерно

чистою і має показану абсолютну стереохімію.

У втіленні цього винаходу, R^1 є -F.

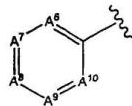
У втіленні цього винаходу, R^2 і R^3 , незалежно, вибирають з групи, що містить Cl і F.

У втіленні цього винаходу, R^8 є воднем.

У втіленні цього винаходу, R^4 є $-C(=R^5)R^6$, де R^5 і R^6 є такими як визначено вище.

У втіленні цього винаходу, R^4 є $CH_3C(O)-$.

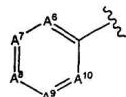
У втіленні цього винаходу, R^4 є



де:

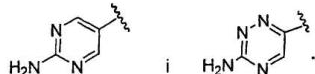
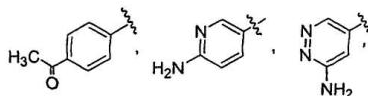
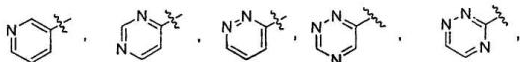
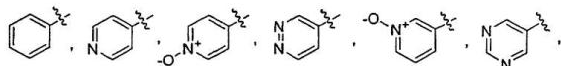
A^6 , A^7 , A^8 , A^9 і A^{10} є такими як визначено вище, і, будь-який з A^6 - A^{10} що є вуглецем заміщений замісником, що вибирають з групи, яка містить водень, $-NH_2$, гало-, $-CN$, (1C-4C)алкіл-, (1C-4C)алкілC(O)-, (1C-4C)алкілS(O)-, (1C-4C)алкілS(O) $_2$ -, NH_2SO_2 -, (1C-4C)алкілSO $_2$ NH-, (1C-4C)алкілNHSO $_2$ -, ((1C-4C)алкіл) $_2$ NSO $_2$ -, де будь-які алкільні групи в будь-якому з замісників можуть, необов'язково, бути заміщені групою, що вибирають з гало і -OH.

У втіленні цього винаходу, R^4 є



і один, два або три з A^6 - A^{10} є азотом(ами); і, один або два атоми вуглецю в кільці, що залишились, необов'язково, заміщені $-NH_2$, всі інші атоми вуглецю в кільці є незаміщеними.

В переважному втіленні цього винаходу, R^4 вибирають з групи, що містить:



У втіленні цього винаходу, R^4 є



як визначено вище.

У втіленні цього винаходу, R^4 є



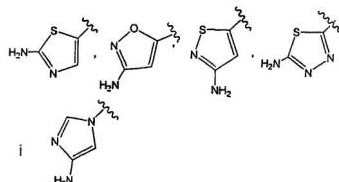
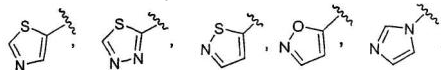
і всі атоми вуглецю і атоми азоту є заміщеними.

У втіленні цього винаходу, R^4 є

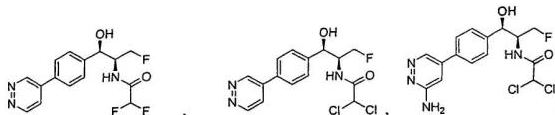
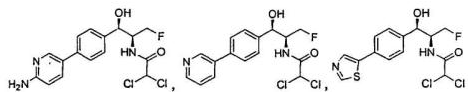
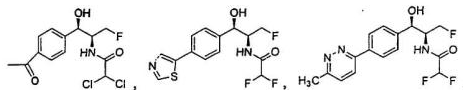
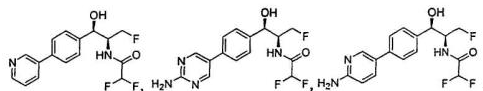


і один з A^2 - A^5 , що є вуглецем, є заміщеним $-NH_2$ групою, всі інші атоми вуглецю і, якщо можливо, атоми азоту в кільці є заміщеними.

В переважному втіленні цього винаходу, R^4 вибирають з групи, що містить:



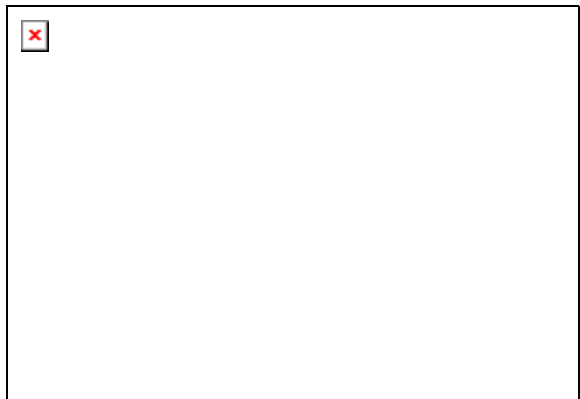
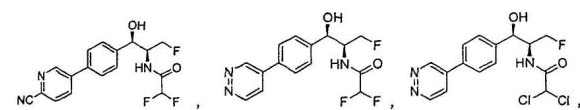
Переважним втіленням цього винаходу є сполука, що вибирають з групи, яка містить:



де сполука є або рацематом, що має показану відносну стереохімію, або є, по суті, енанті-

омерно чистою і має показану абсолютну стереохімію.

Переважаючим втіленням цього винаходу є сполука, що вибирають з групи, яка містить:



де сполука є або рацематом, що має показану відносну стереохімію, або є, по суті, енантіомерно чистою і має показану абсолютну стереохімію.

В іншому особливо переважному втіленні цього винаходу, сполука є, по суті, енантіомерно чистою і має абсолютну конфігурацію 1-(R)-2-(S).

Втіленням цього винаходу є спосіб лікування або попередження бактеріальної інфекції, що включає введення пацієнтові, що який цього потребує, фармацевтично ефективної кількості сполуки.

У втіленні цього винаходу, бактеріальна інфекція викликана бактерією роду *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Bacterioides*, *Aeromonas*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Actinobacillus*, *Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Edwardsiella*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Bordetella*, *Proteus* або *Mannheimia*.

У втіленні цього винаходу бактеріальна інфекція викликана *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus*, *Fusobacterium necrophorum*, *Bacterioides melaninogenicus*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis*, *Salmonella choleraesuis*, *Mycoplasma bovis*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma hyorhinis*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Edwardsiella ictaluri*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* або *Aeromonas salmonicida*.

Короткий опис Таблиць

Таблиця 1 показує структури типових сполук цього винаходу. Таблиця і сполуки не повинні розглядатись як обмеження цього винаходу будь-яким чином.

Таблиця 2 є переліком мікроорганізмів проти яких тестувались сполуки цього винаходу. Перелік не повинен розглядатись як обмеження рамок цього винаходу будь-яким чином.

Визначення

Як тут використовується, "гало" стосується

фтору, хлору, бромово або йоду.

Як тут використовується, "алкіл" стосується насиченого (не містить багатократні зв'язки) аліфатичного (не делокалізованої π -електронної системи) вуглеводню (що містить, якщо незаміщений, тільки атоми вуглецю і водню). Позначення (p_1 - p_2)алкіл, де p_1 і p_2 є цілим числом 1-6, стосується нерозгалуженого або розгалуженого алкілу, що містить від p_1 до p_2 атомів вуглецю. Наприклад, (1C-4C)алкіл стосується CH_3 -, CH_3CH_2 -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)$ -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ - або $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -. Алکیلна група може бути незаміщеною або заміщеною одним або більшою кількістю замісників, що вибирають з групи, яка містить гало, -OH, OCH_3 , і $\text{C}\equiv\text{N}$.

Як тут використовується, "циклоалкіл" стосується вуглецевих циклічних або конденсованих багатоциклічних кілець, які, хоча і можуть містити один або більшу кількість подвійних зв'язків, зберігають, по суті, аліфатичний характер; тобто, подвійні зв'язки є взаємодіють з утворенням делокалізованої π -електронної системи навколо кільця. Для цілей цього винаходу, кільце може містити до 7 атомів вуглецю. Позначення (3C-6C)циклоалкіл стосується 3-, 4-, 5- і 6-членних вуглецевих кілець. Як тут використовується, "конденсований" означає, що дві циклоалکیلні групи ділять, принаймні, один кільцевий атом між собою. Таким чином, такі сполуки як спіро[4.4]нонан розглядаються як "конденсовані" для цілей цього винаходу. Більш загально, конденсовані кільця мають два спільні сусідні кільцеві атоми вуглецю. Прикладом такої конденсованої системи є декалін. Циклоалکیلне кільце може бути незаміщеним або заміщеним замісником, що вибирають з групи, яка містить -OH, OCH_3 , гало і $\text{C}\equiv\text{N}$.

Як тут використовується, "арил" стосується вуглецевого 6-членного кільця або двох конденсованих шестичленних кілець, кільце або конденсовані кільця мають делокалізовану π -електронну систему. Термін "конденсований" означає, що кожне кільце системи ділить два сусідні атоми вуглецю з, принаймні, одним іншим кільцем. Арильне кільце може бути незаміщеним або заміщеним одним або більшою кількістю замісників, що вибирають з групи, яка містить -OH, OCH_3 , гало і $\text{C}\equiv\text{N}$.

Як тут використовується, "гетероарил" стосується п'яти-членного або шести-членного кільця або двох кілець, тобто, двох 5-членних, двох шестичленних або п'яти- і шести-членних кільця конденсованих разом, де кільце або конденсоване кільце має делокалізовану π -електронну систему. Якщо кільце є шести-членним, воно повинно містити тільки атоми вуглецю і водню і може містити від одного до чотирьох атомів азоту. Якщо кільце є п'яти-членним, воно повинно містити один атом азоту, кисню або сірки і може містити один. Два або три додаткові атоми азоту. П'яти-членне кільце з колом по середині вказує на те, що кільце є гетероароматичним. Коло використовується для підкреслення факту, що розташування подвійних зв'язків, які приймають участь в утворенні гетероароматичного кільця, не є статичними, або це залежить від природи атомів, які утворюють кільце, тобто, вони є вуглецем, азотом, киснем або сіркою і що групи, якщо це має місце, зв'язані з ними. Фа-

ктична структура будь-якого п'яти-членного гетероароматичного кільця буде очевидна середньому спеціалісту в цій галузі виходячи із зображених атомів кільця. Відносно гетероароматичних груп, термін конденсована має теж саме значення як і випадку арильних груп. Гетероарильна група може бути незаміщеною або заміщеною будь-яким із замісників описаних вище стосовно арильних груп.

Як тут використовується, "гетероаліцикліл" стосується циклічної або конденсованої кільцевої системи, що містить атоми, які вибирають з групи, що містить вуглець, азот, кисень і сірку, але без утворення делокалізованої π -електронної системи. Термін "конденсована" має теж саме значення що приведено вище для циклоалкільних кілець. Крім того, гетероаліциклільне кільце може бути незаміщеним або заміщеним будь-яким із замісників описаних вище стосовно циклоалкільних кілець.

Коли б не було атом вуглецю кільця знаходиться в стані "незаміщений", зрозуміло, що будь-які незаповнені валентності зайняті атомами водню. Крім того, якщо атом вуглецю здатен бути заміщеним і він знаходиться в стані незаміщений, це означає, що азот є зв'язаним з атомом водню.

Як тут використовується, "відносна стереохімія" стосується розташування замісників у просторі відносно один одного.

Як тут використовується, "абсолютна стереохімія" стосується чіткого розташування замісників в тривимірному просторі як визначається правилом Кана-Інгольда-Прелога, використання якого добре відоме середньому спеціалісту в цій галузі.

Як тут використовується, "енантіомер" стосується однієї або двох абсолютних стереохімічних конфігурацій молекули, що обертає площину поляризованого світла в одному з напрямків або в іншому (тобто, проти годинникової стрілки від її оригінальної вісі, умовно називається "ліво" або проти годинникової стрілки, умовно називається "право"). Під терміном "по суті, енантіомерно чистий" означає, що сполука складається більше ніж на 90% з одного з енантіомерів, переважно більше ніж на 95%, і найбільш переважно більше ніж на 99%.

Як тут використовується, "рацемат" стосується 1:1 суміші двох енантіомерів сполуки. Рацемічні суміші позначаються позначкою (+/-). По суті, енантіомерно чисті сполуки показуються без позначки.

Як тут використовується, "пацієнт" стосується птахів, рептилій, риб, молюсків і ссавців. Зокрема, він стосується птахів, таких як, без обмеження, кури і індики, риб, таких як, без обмеження, лосося, форелі, сома і жовтохвіст, ссавців, таких як, без обмеження, кішки, собаки, кролики, вівці, велика рогата худоба, свині, коні і кози і люди.

Обговорення

Сполуки цього винаходу, як очікується, є корисними для лікування бактеріальних інфекцій у пацієнтів.

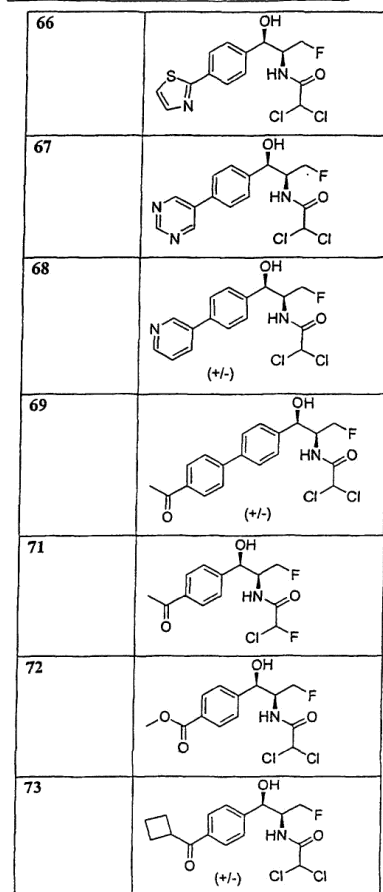
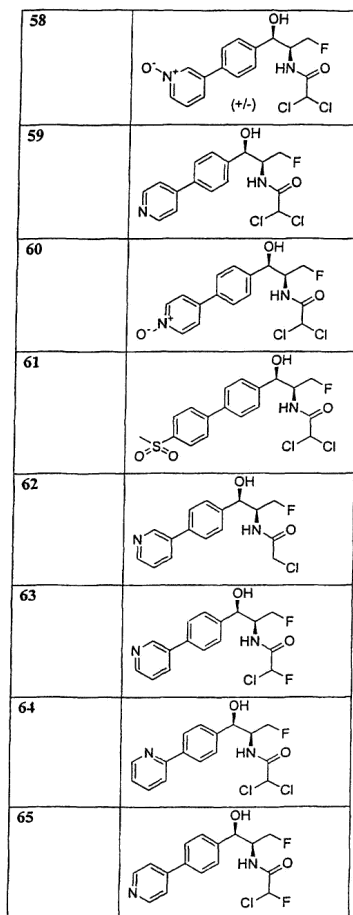
Сполуки

Сполуки представленого винаходу загалом приведені в розділі Короткий опис винаходу, вище. Характерні сполуки цього винаходу показані в Таблиці 1. Ні таблиця, а ні сполуки показані тут не призначені або не повинні розглядатись як обмеження рамок цього винаходу будь-яким чином.

ТАБЛИЦЯ 1

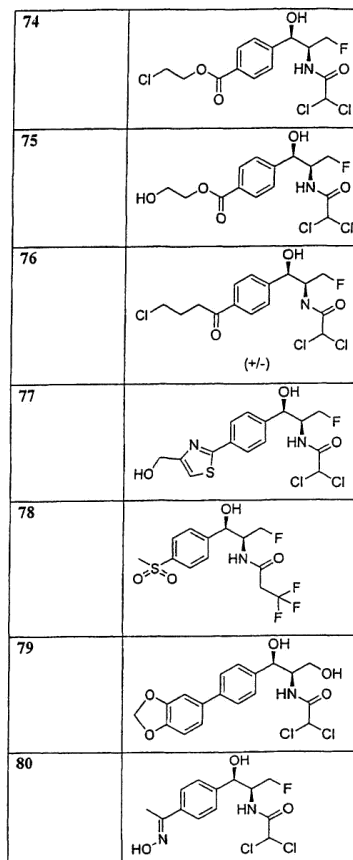
Сполука №	Структура
28	
29	
41	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	

17

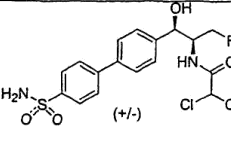
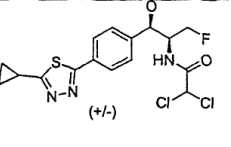
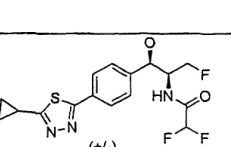
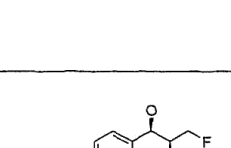
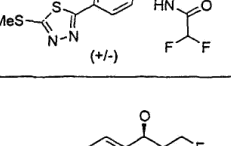
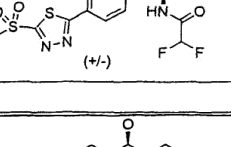
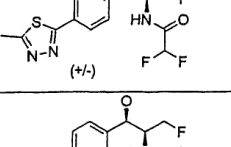
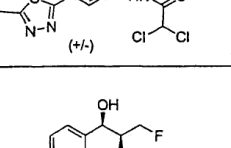
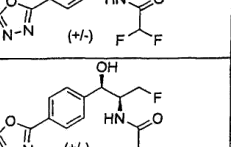
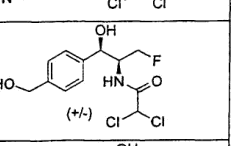
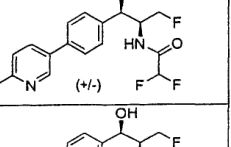
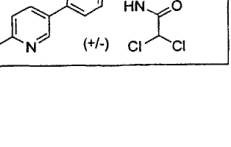


78026

18

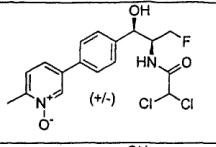
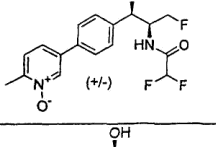
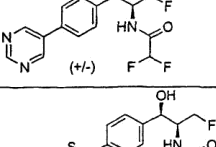
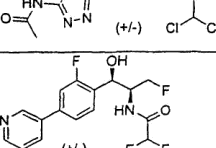
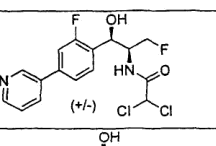
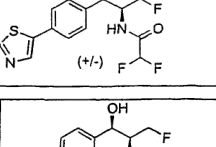
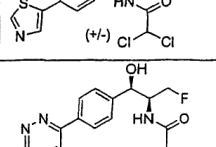
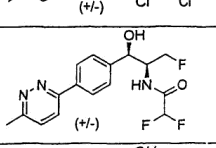
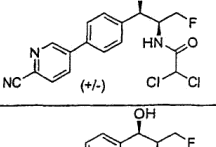
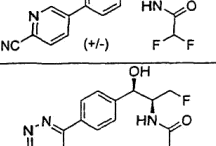
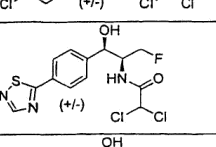
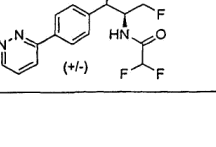



19

	
94	
95	
97	
98	
100	
	
101	
106	
107	
109	
110	
111	

78026

20

112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	

136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	

143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	

150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	

157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	

172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	
180	

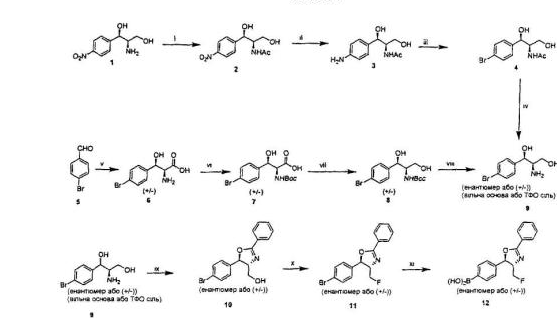
Синтез

Проміжні сполуки одержували в енантімерно чистій формі, виходячи з комерційно доступної хлорамфеніколової основи (1), або як рацемічну суміш шляхом конденсації п-бромбензальдегіду з гліцином в основному середовищі. Для енантімерно чистого синтезу проміжних сполук, таких як 9, хлорамфеніколову основу перетворюють у сполуку 3 [Rebstock, M. C, et al., J. Am. Chem. Soc, 1949, 71, 2458; Evans, D. D., et al., J. Chem. Soc, 1954, 1687; Morris, D. S. i Smith, S. D., J. Chem. Soc, 1954, 1680]. Сполуку 3 піддають реакції Сандмейєра після якої ацетатну захисну групу видаляють в кислому середовищі одержуючи енантімерно чисту 9.

Альтернативно, п-бромбензальдегід (5) можна перетворити у (d/l)-трео-п-бромфенілгліцин (6, Схема 1), [Bolhoffer, W.A. J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 1322; Herbert, R.B.; Wilkinson, B.; Ellames, G.J. Can. J. Chem. 1994, 72, 114], який можна захистити як N-Вос похідне 7 і потім відновити в дві стадії: активування DCC і N-гідроксисукцинімідом з наступною обробкою NaBH₄ з одержанням 8. Сполуку 9 можна виділити як її ТФО сіль або як вільну основу. Регіоселективне введення фториду здійс-

нюється шляхом захисту аміну і бензильної гідроксильної групи як фенілоксазоліну 10 з наступним фторуванням використовуючи трифторид (діетиламіно)сірки (DAST) або трифторид [біс(2-метоксиетил)аміно]сірки [Lai, G. S., J. Org.Chem., 1999, 64, 7048] одержуючи 11. Сполуку 11 використовують в реакції перехресного конденсування Сузукі для синтезу барильних похідних. Інший партнер реакції Сузукі, арилборна кислота, така як 12, можна одержати як показано, реагує з арилгалогенідами.

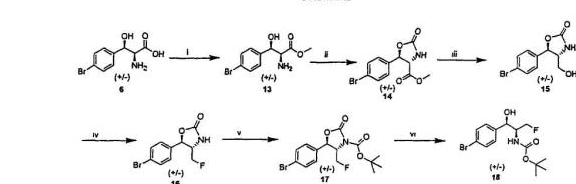
Схема 1



i) чистий Ac_2O ; ii) H_2 (r); 10% Pd/C; iii) $\text{NaNO}_2/\text{вод. HBr}$, 0 °C, потім $\text{CuBr}/\text{вод. HBr}$; iv) 10% H_2SO_4 , Δ , потім обробка NaOH ; v) KOH , гліцин, потім вода, HCl , потім NH_4OH ; vi) Boc_2O , диоксан, вода; vii) DCC , HOSu потім NaBH_4 , ТГФ потім H_2O ; viii) ТФА потім обробка NaOH ; ix) етилбензімідату дихлорид, Et_3N ; x) DAST або [біс(2-метоксиетил)аміно]сірки трифторид, -78 °C до кімнатної температури, xi) спочатку $n\text{-BuLi}$ при -78 °C, потім B(OMe)_3 , -78 °C до кімнатної температури.

Умови видалення фенілоксазолінзахисної групи несумісні з багатьма функціональними групами в п-положенні ароматичного кільця. Таким чином, нові захисні групи мотивують розвиток виходячи з літературних методів [Схема 2; Jommi, G., et al., Gazz. Chim. Ital., 1986, 116:485]. Фенілсерин 6 перетворюють у метиловий естер 13, який був захищений як оксазолідинон 14, який, в свою чергу, відновлювали NaBH_4 до 15. Фторування або DAST, або фтрифторидом [біс(2-метоксиетил)аміно]сірки дає проміжний 16, який не забезпечує доброго виходу реакції Сузукі. Таким чином, 16 перетворювали у 17. Відщеплення оксазолідинонзахисної групи сприяє введення Boc -групи [Grehn, L., et al., Acta Chem. Scand. B, 1986, 40, 745] з наступним відщепленням, що каталізується основою, дає 18 [Ishizuka, T. i Kunieda, T., Tetrahedron Lett., 1987, 28, 4185; Jommi, G., et al., Gazz. Chim. Ital., 1988, 118:75].

Схема 2



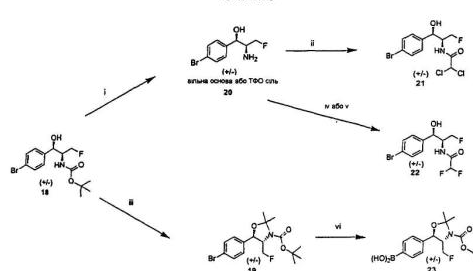
i) HCl , MeOH 0 °C до кімнатної температури 18 г, потім кип'ятити 18 г; ii) CDI , Et_3N , ТГФ/1,2-дихлоретан, iii) NaBH_4 , MeOH 0 °C; iv) DAST або трифторид [біс(2-метоксиетил)аміно]сірки -78 °C 10 хв потім при кімнатній температурі до завершення; v) Boc_2O , DMAP, MeCN ; vi) Cs_2CO_3 , MeOH .

Сполуку 18 захищали як ізопропіліденове похідне 19, яке перетворювали у борну кислоту 23 (Схема 3). Сполуки 18, 19, 22 і 23 використовували в реакції конденсування Сузукі. Сполука 23 є найбільш універсальною, оскільки, її можна конденсувати з будь-яким арилбромідом або йодидом і захисні групи можна легко видалити в м'яких умовах. Сполука 22 цікава як партнер конденсування Сузукі, оскільки, реакції конденсування дають бажані аналоги флорфеніколу безпосередньо без зняття захисту і дигалоацетилювання. Однак, конденса-

вання з 22 дає менший вихід ніж у випадку 23. Конденсування використовуючи 21 дає бажані продукти забруднені аналогами ацетату і монохлороацетату.

Рацемічна сполука 20 була спектроскопічно ідентичною зразку синтезованому з напівсинтетичного 11 шляхом гідролітичного відщеплення і основної обробки. Це чітко підтверджує, що конденсація фенілсерину 6 відбувається з прийнятною відносною трео або син стереохімією.

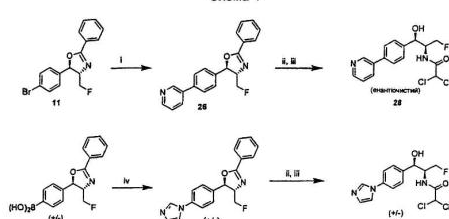
Схема 3



i) 9:1 ТФА, H_2O , потім обробляють NaOH , якщо необхідна аліфатична основа; ii) метилдихлороацетат, Et_3N , MeOH , Δ ; iii) 2-метоксипропан, $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$; iv) метил дихлороацетат, Et_3N , MeOH , Δ ; v) дихлороацетилен, Et_3N , після чого 1:8:1 Et_3N , MeOH , H_2O ; vi) спочатку $n\text{-BuLi}$ при -78 °C, потім B(OMe)_3 , -78 °C до кімнатної температури.

Сполуки 11 і 12 використовували для одержання сполук 28 і 29 (Схема 4). Сполуку 11 конденсували з 3-піридинборною кислотою за стандартних біфазних реакції Сузукі одержуючи захищений інтермедіат 26. N-C конденсований продукт 27 одержували згідно з нещодавно описаними Lam і співробітниками методами [Lam, P. Y.S., et al., Synlett, 2000, 674; Lam, P.Y.S., Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2941; Lam, P. Y.S., Tetrahedron Lett., 2001, 42, 3415]. І з 26, і з 27 знімали захист і дихлороацетилювали одержуючи 28 і 29.

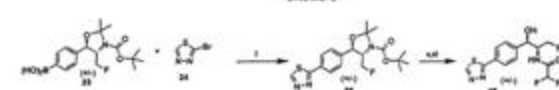
Схема 4



i) м-піридинборна кислота, Na_2CO_3 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, ТГФ, H_2O , Δ ; ii) 6 N водна HCl , закрита пробірка 100 °C потім основна обробка; iii) метилдихлороацетат, Et_3N , MeOH , Δ ; iv) Cu(OAc)_2 , пр., CH_2Cl_2 , кімнатна температура, на відкритому повітрі, 40 г.

Сполука 23 і 2-бром-1,3,4-тіадіазол (24) реагували даючи 48 (Схема 5). Конденсування Сузукі дає гетеробіарил 25. З сполуки 25 знімали захист використовуючи 9:1 ТФО/ H_2O , з одночасним видаленням Boc і ізопропіліденових груп, і потім дифторацетилювали одержуючи 48.

Схема 5

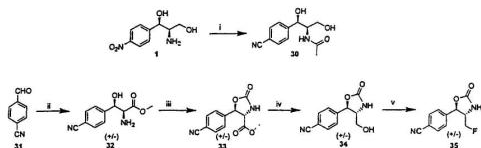


i) Cu_2O , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, ТФА, DMSO, H_2O ; ii) 9:1 ТФО/ H_2O ; iii) Et_3N , метилдихлороацетат, Δ .

Не дивлячись на те, що похідні з п-бромфункціональними групами, такі як 11, і відповідні борні кислоти, такі як 12, є достатньо корисними як синтетичні проміжні сполуки для аналогів флорфеніколу, п-ціаносполуки також є корисними як важливі проміжні сполуки. Використовуючи літературні методи [Morris, D.S.; Smith, S.D., вище], одержували проміжні сполуки, такі як 30, в енантіомерно чистій формі (Схема 6). Великі кількості

проміжного продукту одержували використовуючи рацемічні повністю синтетичні проміжні сполуки, такі як 35. Альдонову конденсацію використовували для одержання 32 з п-ціанобензальдегіду і метилового естеру гліцину адаптували літературну методику [Pines, S.H. і Kazlowski, M.B., J. Org. Chem., 1972, 37, 292].

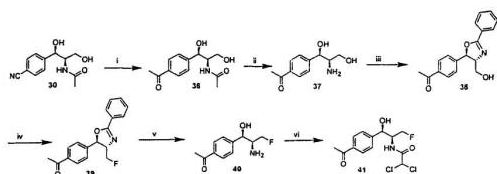
Схема 6



i) літературна методика – двайтс текст; ii) літературна методика – двайтс текст; iii) CDI, TEA, TFA або 1,2-дихлоретан; iv) NaBH₄, MeOH, 0 °C; v) DAST або [bis(2-метоксифеніл)аміно]сірки трифторид -78 °C 10 хв потім при кімнатній температурі до завершення.

Сполуку 41 (Схема 7) одержували з проміжної сполуки 36, одержання якої з 30 описано [von Strandtmann, M., et al., J. Med. Chem., 1967, 10, 888]. З Сполуки 36 знімали захист використовуючи водну H₂SO₄ і потім регіоселективно захищали як фенолоксазолін 38. Сполуку 39 одержували обробкою DAST і потім знімали захист і дихлорацетилювали одержуючи 41.

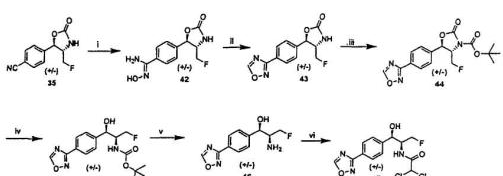
Схема 7



i) MeLi, TFA, потім H₂O; ii) 10% водна H₂SO₄; iii) Et₃N, епіхлоргідрат; iv) DAST -78 °C до кімнатної температури; v) 6N HCl; vi) метилдихлорацетат, Et₃N, MeOH, Δ.

Сполуку 47 одержували з проміжної сполуки 35 шляхом обробки гідрохлоридом гідроксиламіну і потім триетилортоформіатом одержуючи 43, який піддавали зняттю захисту одержуючи 46, який потім дихлорацетилювали.

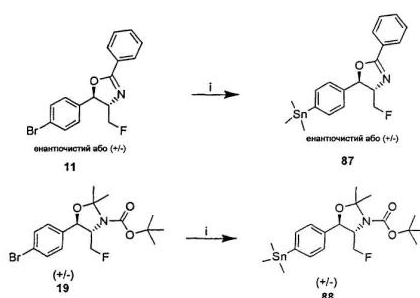
Схема 8



i) NH₂OH·HCl, EtOH, Δ; ii) триетилортоформіат, Δ; iii) Boc₂O, DMAP, MeCN; iv) Cs₂CO₃, MeOH; v) TFA/H₂O 9:1; vi) метилдихлорацетат, Et₃N, Δ.

п-Ацилпохідні одержували за допомогою реакції конденсації Стілла захищених проміжних сполук (Схема 9, сполуки 87 і 88) хлоридами кислот. Триметилстанільні групи вводили за допомогою Pd-медіованої реакції використовуючи гексаметилдіолово.

Схема 9

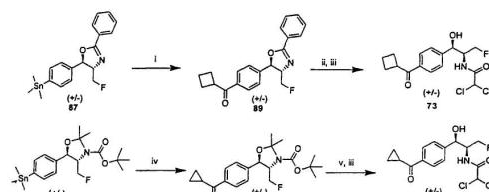


i) Me₃SnSnMe₃, Pd(PPh₃)₄, Δ, C₆H₆ або PhMe

Циклобутилпохідне 73 одержували з 87 за допомогою реакції конденсації Стілла, що дає проміжну сполуку 89 (Схема 10), яку піддавали зняттю захисту і дихлорацетилюванню.

Невдала спроба зняти захист з циклопропілпохідного використовуючи HCl з метою одержання відповідної 89 приводила до розкриття циклу. Таким чином, для одержання 91, використовується бос/ізопропіліденовий підхід, оскільки зняття захисту проводиться за умов, що не діють на циклопропілну групу.

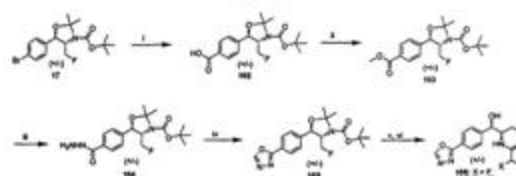
Схема 10



i) Pd₂dba₃, K₂CO₃, Et₃N, циклобутанкарбонхлорид, кімнатна температура, 3; ii) 6N HCl закрита пробірка, Δ; iii) метилдихлорацетат, Et₃N, MeOH, Δ; iv) Pd₂dba₃, K₂CO₃, Et₃N, циклопропанкарбонхлорид, кімнатна температура, 3; v) TFA/H₂O.

Коли необхідно, п-карбоксіфенілпохідні захищених проміжних сполук фенололу можна одержати двома шляхами. Наприклад, гідроліз п-нітрильного аналогу 17 дає відповідну карбонову кислоту. Однак, зазвичай нітрили складно одержати так легко, як бромпохідні. Таким чином, переважний підхід до карбоксилування полягав у заміні бромгрупи. Наприклад, похідне карбонової кислоти 102 (Схема 11) одержували шляхом літіювання 17 з наступною обробкою CO₂ і обробкою кислотою. Сполуку 102 перетворювали у метиловий естер 103, який реагував з гідразинном даючи 104. Циклізування 104 з триетилортоформіатом давало оксадіазол 105, який піддавали зняттю захисту і дигалоацетилюванню одержуючи 106 і 107.

Схема 11



8 = BuLi, -78 °C, TFA, потім карбоновий оксид CO₂, потім нагрівали до кімнатної температури, потім H₂O; 9 = Et₃N, MeOH, Δ; 10 = триетилортоформіат, Δ; 11 = TFA/H₂O; 12 = для 103 Et₃N, епіхлоргідрат, кімнатна температура, для 107 TFA/H₂O; 13 = для 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 9

Композиція/Рецептура

Фармацевтичні композиції представленого винаходу можна одержати за допомогою способів відомих в цій галузі, наприклад, використовуючи різноманітні добре відомих процесів змішування, розчинення, гранулювання, одержання драже, розтирання в порошок, емульсифікування, інкапсулювання, включення або ліофілізації. Композиції можуть бути сформовані шляхом зв'язування з одним або більшою кількістю фізіологічно прийнятних носіїв, що включають експіканти і допоміжні агенти, які полегшують обробку активних сполук при одержанні і які можуть бути фармацевтично використовуваними. Характерний склад залежить від вибраного шляху введення.

Для ін'єктування, включаючи, без обмеження, внутрішньовенне, внутрішньом'язове і підшкірне ін'єктування, сполуки винаходу можна сформувати у водні розчини, переважно у фізіологічно сумісні буфери, такі як розчин Ханка, розчин Рінгера, фізіологічний забуферений салін або полярні розчинники, такі як, без обмеження, N-метил-2-піролідон, 2-піролідон, інші піролідони, N,N-диметилацетамід, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, ацетон і гліцеринформаль. Для трансмукозального введення, в рецептурі використовують прийнятні пенетранти, що покращують проникнення. Такі пенетранти зазвичай відомі в цій галузі.

Для перорального введення, сполука можна сформувати шляхом об'єднання активних сполук з фармацевтично прийнятними носіями добре відомими в цій галузі. Такі носії дають можливість сформувати сполуки винаходу як таблетки, пігулки, лозенги, драже, капсули, рідини, гелі, сиропи, пасти, суспензії, розчини, суспензії, концентровані розчини і суспензії для розведення питною водою пацієнтом, заздалегідь приготовлені суміші для розведення в їжі пацієнта, і т.і., для перорального вживання пацієнтом. Фармацевтичні рецептури для перорального використання можуть бути одержані використовуючи тверді експіканти, необов'язково, при бажанні, змелюючи одержану суміш і піддаючи суміш гранулюванню, після додавання інших придатних допоміжних агентів, з одержанням таблеток або ядер драже. Корисними експікантами є, зокрема, наповнювачі, такі як цукри, включаючи лактозу, цукроза, маніт або сорбіт, похідні целюлози, такі як, наприклад, кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль і картопляний крохмаль і інші матеріали, такі як желатин, трагакантова камедь, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза і/або полівінілпіролідон (ПВП). При бажанні, можуть бути додані дезінтегрувальні агенти, такі як поперечнозв'язаний полівінілпіролідон, агар або алгінова кислота. Також можуть бути використані сіль, така як алгінат натрію.

Ядра драже забезпечують придатними покриттями. Для цих цілей, можуть бути використані концентровані розчини цукру, які можуть, необов'язково, містити арабську камедь, тальк, полівінілпіролідон, гель карбопол, поліетиленгліколь і/або діоксид титану, лакувальні розчини і придатні органічні розчинники або суміші розчинників. Барвники або пігменти можуть бути додані до таблеток або ядер драже для ідентифікування або хара-

ктеризування різних комбінацій доз активної сполуки.

Фармацевтичними композиціями, що можуть бути використані перорально є капсули з щільною насадкою виготовлені з желатину, також як і м'які, запечатані капсули виготовлені з желатину і пластифікатору, такого як гліцерин або сорбіт. Капсули з щільною насадкою можуть містити активні інгредієнти в суміші з наповнювачами, такими як лактоза, зв'язувальний агент, такий як крохмаль, і/або змащувальний агент, такий як тальк стеарат магнію і, необов'язково, стабілізатори. В м'яких капсулах, активні сполуки можуть бути розчинені або суспендовані в придатних рідинах, таких як жирні олії, рідкий парафін або рідкі поліетиленгліколи. Також в ці рецептури можуть бути додані стабілізатори.

Для введення за допомогою інгаляції, сполуки представленого винаходу зручно вивільнювати у формі аерозольного спрею використовуючи пристрій під тиском або розпилювач з придатним пропелантом, наприклад, без обмеження, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан або діоксид вуглецю у випадку аерозолі під тиском, одиниця дозування може контролюватись за допомогою клапану, що вивільнює вимірювану кількість. Капсули і картриджі, наприклад, желатинові для використання в інгаляторі або апараті для вдихання можуть бути сформовані таким чином, що містять порошкоподібну суміш сполуки і прийнятною основи, такої як лактоза або крохмаль.

Сполуки також можуть бути сформовані для парентерального введення, наприклад, у вигляді ін'єкції болюсу або тривалого вливання. Рецептури для ін'єктування можуть бути наявні в одиничній дозованій формі, наприклад, в ампулі або в багатодозовому контейнері. Корисними композиціями є, без обмеження, суспензії, розчини або емульсії в масляному або водному розчиннику, і можуть містити допоміжні агенти, такі як суспендувальні, стабілізувальні і/або диспергувальні агенти. Фармацевтичні композиції для парентерального введення включають водні розчини водорозчинних форм, такі як, без обмеження, солі активної сполуки. Крім того, суспензії активних сполук можна одержати в ліпофільному розчиннику. Придатними ліпофільними розчинниками є жирні кислоти, такі як кунжутова олія, синтетичні естери жирних кислот, такі як етил олеат і тригліцериди або матеріали, такі як ліпосоми. Водні суспензії для ін'єктування можуть містити речовини, що збільшують в'язкість суспензії, такі як натрій карбоксиметилцелюлоза, сорбіт або декстран. Необов'язково, суспензії також можуть містити придатні стабілізатори і/або агенти, що збільшують розчинність сполук, що дозволяє одержати висококонцентровані розчини. Альтернативно, активний інгредієнт може бути у формі порошку для відновлення придатним розчинником, наприклад, стерильною пірогенвільною водою, перед використанням.

Сполуки також можуть бути сформовані в ректальні композиції, такі як супозиторії або клізми, що утримуються, використовуючи, наприклад, загальновідомі основи супозиторіїв, такі як масло какао або інші гліцериди.

На додаток до рецептур описаних вище, сполуки також можуть бути сформовані як рецептури депо. Такі довгодіючі рецептури можуть бути введені шляхом імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або за допомогою внутрішньом'язової ін'єкції. Сполуки цього винаходу можуть бути сформовані для цього шляху введення з придатними полімерними або гідрофобними матеріалами (наприклад, у вигляді емульсії з фармакологічно прийнятним маслом), з іонообмінними смолами, або як поганорозчинні похідні, такі як, без обмеження, поганорозчинна сіль.

Можуть бути використані інші системи вивільнення для відносно гідрофобних фармацевтичних сполук. Ліпосоми і емульсії є добре відомими прикладами розчинників носіїв вивільнення гідрофобних лікарських засобів. Крім того, можуть бути використані органічні розчинники, такі як диметилсульфоксид, хоча часто з ризиком більшої токсичності.

Крім того, сполуки можуть бути вивільнені використовуючи системи тривалого вивільнення, такі як напівпроникні матриці твердих гідрофобних полімерів, що містять терапевтичний агент. Різні матеріали тривалого вивільнення загально прийняті і добре відомі спеціалістам в цій галузі. Капсули тривалого вивільнення можуть, в залежності від їх хімічної природи, вивільнювати сполуку протягом від декількох тижнів до понад 100 днів. В залежності від хімічної природи і біологічної стабільності окремої сполуки, можуть бути використані додаткові методи стабілізації.

Фармацевтичні композиції корисні тут також можуть включати тверді або гелеподібні носії або екціпієнти. Прикладами таких носіїв або екціпієнтів є, але не обмежується, карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри, крохмалі, похідні целюлози, желатин і полімери, такі як поліетиленгліколи.

Вираз "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості сполуки ефективною для попередження, полегшення або покращення симптомів мікробної інфекції. Визначення терапевтично ефективною кількості знаходиться в межах кваліфікації спеціаліста в цій галузі, особливо, в світлі описаного тут.

Для будь-якої сполуки використовуваної в способах винаходу, терапевтично ефективна кількість може бути оцінена спочатку на основі клітинних досліджень. Тоді, може бути сформована доза для використання на тваринних моделях для досягнення циркулюючої концентрації в інтервалі, що включає MLK , як визначено в культурі клітин. Така інформація може потім бути використана для більш точного визначення доз корисних пацієнтам.

Токсичність і терапевтична ефективність сполук описаних тут може бути визначена за допомогою стандартних фармацевтичних методик для культур клітин або експериментальних тварин. Наприклад, MLK і LD_{50} для окремої сполуки можуть бути визначені за способами добре відомими в цій галузі. Одержані дані можуть бути використані для формування інтервалу доз корисного для пацієнтів. Дози, звичайно, можуть змінюватись в залежності від форми дози і шляху введення. Рецептуру, шлях введення і дозу може вибрати лікар з огляду на стан пацієнта. [Дивіться наприклад, Fingl, et al.,

1975, в "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch.1 p.1]. Однак, зазвичай, необхідний переважний інтервал дозування для системного вивільнення сполуки цього винаходу буде складати від приблизно 1 до приблизно 100мг/кг. Необхідний переважний інтервал дозування для місцевого застосування буде зазвичай складати від приблизно 0,1мг до приблизно 1г.

Розмір дози і інтервал може підбиратись індивідуально для забезпечення в плазмі рівнів сполуки, що є ефективною для підтримання концентрації еквівалентної MLK або будь-якого бажаного рівня. Такі рівні в плазмі часто відносять до мінімальних ефективних концентрацій (MEK). MEK буде змінюватись для кожної сполуки, але можуть бути оцінені з *in vitro* даних, наприклад, концентрація необхідна для досягнення 80+% інгібування мікробу, може бути встановлена використовуючи дослідження описані тут. Дози необхідні для досягнення MEK будуть залежати від індивідуальних характеристик і шляху введення. Для визначення концентрацій в плазмі можна використати ВЕРХ дослідження або біодослідження.

Інтервали дозування також можна визначити використовуючи значення MEK . Сполуки слід вводити використовуючи режим, щоб підтримати рівні в плазмі приблизно MEK для 10-90% часу, переважно приблизно 30-90% і найбільш переважно приблизно 50-90%.

У випадку локального введення або селективного поглинання, ефективна локальна концентрація лікарського засобу може не залежати від концентрації в плазмі і можуть бути використані інші методи для визначення необхідної кількості дози і інтервалу відомі в цій галузі.

Кількість композиції буде, звичайно, залежати від пацієнта, що лікується, складності інфекції, способу введення, призначення лікаря і т.і.

При бажанні, композиції будуть представлені у формі упаковки або роздаточного пристрою, такого як FDA схвалений набір, якій може містити один або більшу кількість дозованих форм, що містять активний інгредієнт. Упаковка може містити, наприклад, металеву або пластикову фольгу, такий як блістер. Упакування або роздаточний пристрій може супроводжуватись інструкціями з введення. Упакування або роздаточний пристрій також може супроводжуватись нотатком об'єднаним з контейнером у формі пропису урядової агенції з регулювання виготовлення, використання або продажу фармацевтичних препаратів, де нотаток відображає у схваленій агенцією формі склад або шлях введення людині або ветеринарне застосування. Такий нотаток, наприклад, може бути помічений схваленим адміністрацією Сполучених Штатів з харчових продуктів і лікарських засобів для рецептурних лікарських засобів або схваленого введення продукту. Композиції, що містять сполуку винаходу сформовані із сумісним фармацевтичним носієм також можуть бути одержані, шляхом поміщення їх в прийнятний контейнер і маркування для лікування вказаного стану.

Приклади

Наступні приклади забезпечують ілюстрацію деяких втілень цього винаходу і не призначені для його обмеження його границь будь-яким чином.

Вихідні матеріали одержували з комерційних постачальників і використовували без подальшого очищення, якщо не вказано інше. Хімічними постачальниками є Aldrich, Fluka, і Lancaster. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ одержували від Lancaster або Strem і негайно переносили в пляшечки промиті N_2 (приблизно 10 і 100мг кожного) в N_2 захисному мішку. Пляшечки загортали у алюмінієву фольгу і зберігали в N_2 -наповнених саморобних мішках при -20°C . $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ одержували від Aldrich і використовували з пляшки. Використовували стандартні ступені очистки розчинників, які необов'язково були безводними. Безводні розчинники одержували від хімічних постачальників і використовували як є.

^1H ЯМР спектр знімали на спектрометрі 300МГц Varian FT-ЯМР і виражали у форматі "хімічний зсув (мультиплетність, інтегрування, константа взаємодії)". Константи взаємодії виражали в Гц. Масспектр одержували на одноквадрупольному спектрометрі Micromass Platform II спорядженому елеткрсперейонізацією (ESI).

Використовували три наступні способи конденсування Сузукі:

Спосіб А: арилборну кислоту (0,167ммоль) і арилбромід (0,334ммоль) об'єднували в суміші водного Na_2CO_3 (3мл 10% (в/в) розчину) і ТГФ (5мл). Суміш недовго промивали N_2 . Додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10ммоль %, 0,0167ммоль), суміш промивали N_2 , і потім кип'ятили протягом 16 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом (EtOAc), промивали насиченим розчином розсолу, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували. Залишок потім очищали хроматографічно.

Спосіб Б: арилборну кислоту (0,301ммоль), арилбромід (0,602ммоль) і Cs_2CO_3 (0,903ммоль) об'єднували в ТГФ (2,0мл), ДМФА (2,0мл) і H_2O (0,5мл) при кімнатній температурі. Суміш промивали N_2 протягом 5хв і додавали дихлорметановий комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) (0,0301ммоль). Суміш промивали N_2 протягом 5 хвилин і потім перемішували при 55°C протягом 16 годин. Суміш концентрували у вакуумі, розводили EtOAc і промивали розсолем. EtOAc сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали хроматографічно.

Спосіб В: арилборну кислоту (0,934ммоль), арилбромід (2,34ммоль) і Cs_2CO_3 (2,80ммоль) суспендували в суміші толуолу (4мл), н-бутанолу (4мл), і H_2O (2мл). Суміш промивали при кімнатній температурі N_2 після чого додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,280ммоль). Суміш промивали N_2 протягом ще 5 хвилин і потім нагрівали до 75°C . Через 12 годин, суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок розділяли між H_2O (75мл) і EtOAc (75мл). EtOAc шар промивали розсолем (2x50мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографічно.



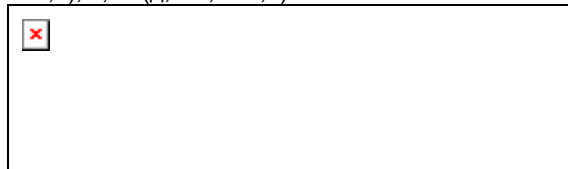
В 80мл метанолу розчиняли 8,13г (32,0ммоль) хлорамфеніколової основи як N-ацетат, одержували за літературними методами [Rebstock, M.C,

et al., supra, Crooks H.M. et al., supra; Evans, D.D.; Morris, D.S. et al., supra]. Після промивання N_2 , Pd/C додавали і суміш перемішували під H_2 (1атм) протягом 16 годин. Pd/C потім видаляли фільтруванням крізь Целіт. Розчин концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 15% MeOH в CH_2Cl_2 одержуючи 3 (7,13г, 31,7ммоль). ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 1,92 (с, 3H), 3,40 (дд, 1H, $J=11,1$, 6,0), 3,61 (дд, 1H, $J=11,1$, 5,7), 4,01 (м, 1H), 4,73 (д, 1H, $J=5,4$), 6,69 (д, 2H, $J=8,4$), 7,11 (д, 2H, $J=8,4$).

Приклад 2: Сполука 4



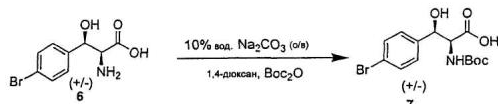
Водний розчин NaNO_2 (1,27г, 18,5ммоль, 50мл H_2O) додавали по краплям до розчину 3 (3,76г, 16,8ммоль) в 35мл 48% водного HBr при 0°C . Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 30хв при 0°C . Суміш потім додавали по краплям до розчину CuBr (2,65г, 18,45ммоль) в 15мл 48% водного HBr. Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ще 16 годин. Реакційну суміш нейтралізували 3М водним NaOH, фільтрували крізь шар Целіту, і екстрагували EtOAc (3x100мл). Об'єднані органічні фракції сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі одержуючи 1,2г (4,17ммоль) неочищеного продукту, що використовували без подальшого очищення. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 1,87 (с, 3H), 3,48 (дд, 1H, $J=11,0$, 5,9), 3,69 (дд, 1H, $J=11,0$, 6,5), 4,01 (м, 1H), 4,91 (д, 1H, $J=3,6$), 7,30 (д, 2H, $J=8,3$), 7,45 (д, 2H, $J=8,3$).



4-Бромбензальдегід (100г, 0,540ммоль) розчиняли в етанолі (EtOH) в 2л круглодонній колбі. При швидкому перемішуванні додавали гліцин (0,5 молярних еквівалентів, 20,3г, 0,270ммоль) і потім, однією порцією, KOH (30,3г, 0,540ммоль). Головне додати увесь KOH одразу. Таким чином, коли проводиться реакція у великому об'ємі повинна використовуватись льодяна баня для контролювання екзотермії. Після додавання KOH, мутна суспензія стає жовтою і гомогенною. Через приблизно 15 хвилин, починає утворюватись тонкий білий осад. Суміш перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі під N_2 . Додавали достатню для зміни pH розчину на червоний кількість 2N водного HCl (~400мл). Суміш потім перемішували приблизно при 60°C до одержання знову гомогенного жовтого розчину. EtOH видаляли у вакуумі одержуючи водну суспензію білого осаду. Осад фільтрували і водний розчин, що залишився, три рази промивали EtOAc. Водний розчин потім підлюговували до приблизно pH9 концентрованим водним NH_3 і надлишок аміаку видаляли у вакуумі. Після видалення NH_3 , продукт, 6, починав утворюватись. Упарювали розчин до однієї-четвертої об'єму. Коли починав утворюватись осад. Продукт

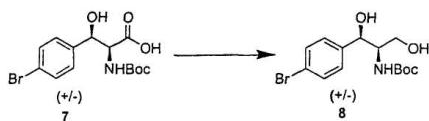
потім збирали вакуумним фільтруванням і сушили у вакуумі до постійної ваги (51,3г). Якщо ЯМР показує присутність небажаного транс стереоізомеру, його можна видалити за допомогою перекристалізації з $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 3,64 (д, 1H, $J=3,6$), 5,25 (д, 1H, $J=3,6$), 7,41 (д, 2H, $J=8,4$), 7,53 (д, 2H, $J=8,4$).

Приклад 4: Сполука 7



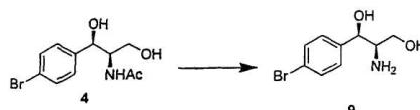
Сполуку 6 (32,60г, 12,53ммоль) розчиняли в 10% водному K_2CO_3 (10% в/о; 500мл). Ди-трет-бутилдикарбонат (34,2г, 157ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (500мл) і додавали до водного розчину, після чого суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин. Суміш концентрували у вакуумі і переносили в 100мл 1N водного NaOH і промивали Et_2O (2x100мл). Водний шар підкислювали 1N водним HCl і продукт екстрагували в EtOAc (3x200мл). Об'єднані EtOAc екстракти сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, і концентрували у вакуумі. Продукт (26,7г, 74,0ммоль) виділяли і використовували без подальшого очищення. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 1,32 (с, 9H), 4,37 (д, 1H, $J=2,7$), 5,23 (д, 1H, $J=2,7$), 7,32 (д, 2H, $J=8,4$), 7,46 (д, 2H, $J=8,4$).

Приклад 5: Сполука 8



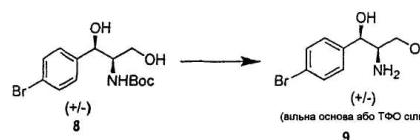
Сполуку 7 (5,29г, 14,7ммоль) і N-гідроксисукцинімід (1,69г, 14,7ммоль) розчиняли в EtOAc (200мл) і суміш охолоджували до 0°C . Додавали N,N'-дициклогексилкарбодіімід (3,04г, 14,7ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хвилин, нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ще 30 хвилин. Потім охолоджували до 0°C і фільтрували видаляючи осажену N,N'-дициклогексилсечовину. Фільтрат концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в ТГФ (100мл). Розчин охолоджували до 0°C , додавали NaBH_4 (5,6г, 150ммоль) і суміш перемішували протягом двох хвилин. Потім до суміші по краплям додавали воду до припинення виділення газу, потім протягом 30 хвилин додавали об'єм води еквівалентний об'єму ТГФ, після чого суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 5 годин. Діоксан видаляли у вакуумі і додавали EtOAc (200мл), після чого поступово підкислювали водний шар використовуючи 1N водну HCl . EtOAc шар промивали розсолем і сушили над безводним Na_2SO_4 . Фільтрування з наступним концентруванням у вакуумі давало 4,31г (12,4ммоль) 8, яку використовували без подальшого очищення. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 1,32 (с, 9H), 3,46-3,51 (м, 1H), 3,63-3,73 (м, 2H), 4,88 (ш с, 1H), 7,29 (д, 2H, $J=8,3$), 7,45 (д, 2H, $J=8,3$).

Приклад 6: Сполука 9 (з 4)



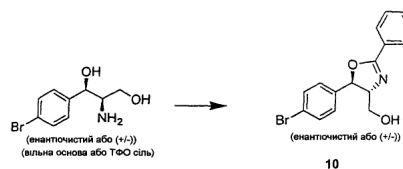
Сполуку 4 (1,0г, 3,5ммоль) розчиняли в 10% водній H_2SO_4 (10% о/о, загалом 15мл) і розчин кип'ятили протягом 10г. Реакційну суміш підлогували 3M водним NaOH і екстрагували EtOAc (3x50мл). Об'єднані EtOAc фракції сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі одержуючи 710мг (2,9ммоль) 4, яку використовували без подальшого очищення. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 2,80-2,90 (ш м, 1H), 3,30-3,39 (ш м, 1H), 3,40-3,50 (ш м, 1H), 4,52-4,58 (м, 1H), 7,30 (д, 2H, $J=8,1$), 7,49 (д, 2H, $J=8,1$).

Приклад 7: Сполука 9 (з 8)

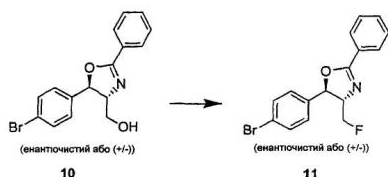


Сполуку 8 (4,31г, 12,4ммоль) розчиняли в трифтороцтовій кислоті (ТФО, 40мл). Суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі і концентрували у вакуумі. ТФО сіль розділяли між 50мл 2N водної NaOH і еквівалентного об'єму EtOAc . Шари розділяли і водний шар промивали EtOAc (50мл). Об'єднані EtOAc фракції промивали розсолем, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі одержуючи воскоподібну тверду речовину (2,72г, 11,1ммоль), яку використовували без подальшого очищення. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 2,83-2,90 (м, 1H), 3,30-3,35 (м, 1H), 3,46 (дд, 1H, $J=10,8$, 4,8), 4,56 (д, 1H, $J=6,6$), 7,29 (д, 2H, $J=8,6$), 7,49 (д, 2H, $J=8,6$).

Приклад 8: Сполука 10

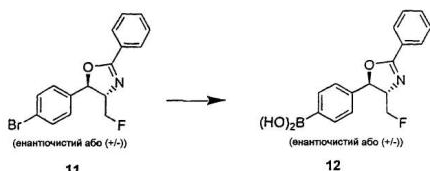


Сполуку 9 (710мг, 2,89ммоль), гідрохлорид етилбензімідату (533мг, 2,89ммоль) і триетиламін (Et_3N , 0,40мл, 2,89ммоль) об'єднували в 25мл 1,2-дихлоретану. Суміш кип'ятили при перемішуванні під N_2 протягом 16 годин після чого ТШХ показала один основний продукт. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розводили EtOAc , двічі промивали насиченим водним NH_4Cl , двічі насиченим водним NaHCO_3 і потім сушили над безводним Na_2SO_4 . Розчин фільтрували і EtOAc видаляли у вакуумі одержуючи 885мг (2,66ммоль) 10, яку використовували без подальшого очищення. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 3,74-3,89 (м, 2H), 4,13-4,18 (м, 1H), 5,59 (д, 1H, $J=6,6$), 7,30 (д, 2H, $J=8,4$), 7,46-7,57 (м, 5H), 7,99-8,02 (м, 2H).



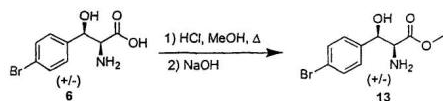
Сполуку 10 (885мг, 2,66ммоль) суспендували в CH_2Cl_2 (15мл) і охолоджували до -78°C . Через шприць додавали трифторид діетиламіносірки (DAST, 0,53мл, 4,00ммоль), суміш нагрівали протягом 1 години до кімнатної температури і потім перемішували протягом 16 годин під N_2 . Надлишок DAST гасили повільно додаючи H_2O після чого суміш розводили ще CH_2Cl_2 . Органічний шар промивали H_2O і насиченим водним NaHCO_3 , сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок (950мг) хроматографували на силікагелі, використовуючи як елюент 15:85 EtOAc/гексани одержуючи 11 як масло (420мг, 1,25ммоль). ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 4,23-4,35 (м, 1H), 4,45-4,75 (м, 2H), 5,43 (д, 1H, $J=6,9$), 7,17 (д, 2H, 8,3), 7,36-7,47 (м, 5H), 7,96 (д, 2H, $J=8,3$).

Приклад 10: Сполука 12



Сполуку 11 (807мг, 2,41ммоль, енантічисту з хлорамфеніколу або рацемічну з (+/-)-трео-п-бромфенілсерину), розчиняли в безводному ТГФ (10мл) у висушеній полум'ям круглодонній колбі і охолоджували до -78°C . При інтенсивному перемішуванні додавали H-BuLi (1,6М в гексанах, 3,02мл, 4,83ммоль). Через 10 хвилин, додавали триметиборат (0,55мл, 4,83ммоль), суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години і потім перемішували протягом 6 годин. Суміш гасили 1N водною HCl і екстрагували три рази EtOAc. Об'єднані EtOAc фракції три рази промивали розсолем і сушили над безводним Na_2SO_4 . EtOAc видаляли у вакуумі одержуючи 805мг матеріалу, який очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії, спочатку елюювали 1:1 гексани/EtOAc до видалення домішок і потім елюювали 1:9 MeOH/ CH_2Cl_2 до одержання продукту як масло (285мг, 0,953ммоль). ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,29-4,39 (м, 1H), 4,69 (дд, 2H, $J=47,1$, 4,2), 5,64 (д, 1H, $J=6,6$), 7,37 (д, 2H, $J=8,1$), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,56-7,62 (м, 1H), 7,67 (д, 1H, $J=7,5$), 7,74-7,82 (м, 1H), 8,01 (д, 2H, $J=7,2$). НРМС (ESI) m/z 298,0 (M^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BFNO}_3$ необхідно 298,1).

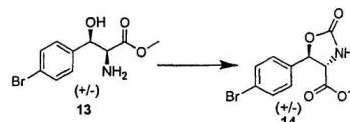
Приклад 11: Сполука 13



Сполуку 6 (20,6г, 0,079ммоль) суспендували в 400мл безводного MeOH. Суміш швидко перемішували і охолоджували на бані з льодом до 0°C . Повільно барботували безводний HCl . Через 10

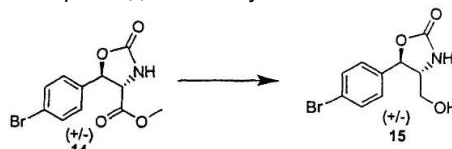
хвилин, всі тверді речовини розчинялись. Підкислення продовжували ще 10 хвилин після чого суміш ставала гомогенною, рН лакмусового паперу MeOH розчину був дуже червоним. Апарат опораджували висушуючою пробірною і реакційну суміш кип'ятили протягом 8 годин після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш концентрували у вакуумі і потім суспендували в суміші 300мл EtOAc і 100мл води. При швидкому перемішуванні, дуже повільно додавали 3N NaOH до розчинення суспендованого матеріалу. Основу додавали до досягнення рН позначки 10. Шари розділяли і EtOAc фракцію промивали розсолем (2х) і сушили над безводним Na_2SO_4 . Концентрували у вакуумі одержуючи 13 як білий порошок (15,3г), яку використовували без подальшого очищення. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 3,59 (д, 1H, $J=4,5$), 3,66 (с, 3H), 4,92 (д, 1H, $J=4,5$), 7,29 (д, 2H, $J=8,3$), 7,49 (д, 2H, $J=8,3$).

Приклад 12: Сполука 14



1,1'-Карбонілдіімідазол (23,6г, 0,146ммоль) розчиняли в 250мл безводного 1,2-дихлоретану при кімнатній температурі після чого додавали триетиламін (Et_3N , 12,2г, 16,8мл). В окремій колбі, 13 (33,26г, 0,121ммоль) розчиняли в 125мл безводного тетрагідрофурану (ТГФ) і одному еквіваленті триетиламіну. ТГФ розчин розводили 125мл 1,2-дихлоретану і потім додавали, під N_2 , протягом 2 годин до розчину 1,1'-карбонілдіімідазолу. Після завершення додавання, суміш перемішували протягом 2 годин під N_2 при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розводили 300мл EtOAc, який промивали 5x200мл 2N HCl , 3x300мл насиченого NaHCO_3 , і 2x200мл розсолу. EtOAc шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи 34,27г 14, 80-90% чистота за ^1H ЯМР. Сполуку 14 використовували без подальшого очищення. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 3,83 (с, 3H), 4,34 (д, 1H, $J=5,0$), 5,65 (д, 1H, $J=5,0$), 7,36 (д, 2H, $J=8,7$), 7,60 (д, 2H, $J=8,7$).

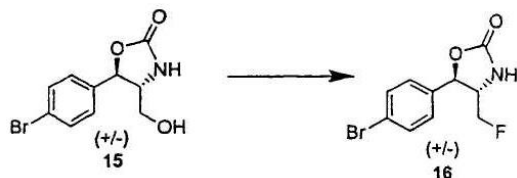
Приклад 13: Сполука 15



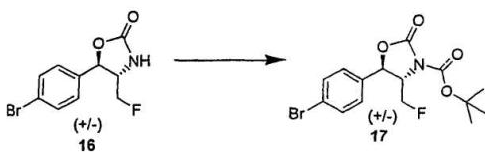
Сполуку 14 (55,3г, 0,184ммоль) розчиняли в 375мл MeOH. Розчин охолоджували до 0°C і порціями додавали NaBH_4 (2 еквіваленти, 13,9г, 0,369ммоль), недопускаючи температурі піднятися вище 20°C . Після додавання останньої порції, охолодження припиняли і суміш перемішували протягом 2 годин. Повільно додавали льодяну оцтову кислоту до досягнення рН7. Суміш фільтрували крізь Целіт і концентрували у вакуумі. Залишок розділяли між EtOAc (375мл) і 2N HCl (500мл). Органічний шар промивали 2N HCl (2x300мл), насиченим водним NaHCO_3 (2x250мл) і розсолем (250мл), сушили над безводним Na_2SO_4 ,

фільтрували і концентрували у вакуумі. Продукт кристалізували з гексани/EtOAc одержуючи 26,3г 15. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 3,64-3,72 (м, 3H), 5,38 (д, 1H, $J=5,1$), 7,32 (д, 2H, $J=8,6$), 7,57 (д, 2H, $J=8,6$).

Приклад 14: Сполука 16

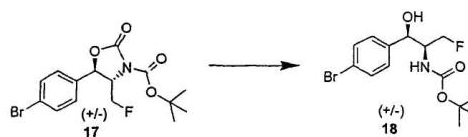


Сполуку 15 (7,57г, 0,0278моль) суспендували в 275мл CH_2Cl_2 . Під N_2 і швидкому перемішуванню біфазну суміш охолоджували до -78°C на бані сухий лід/ацетон. По краплям через шприць протягом 2-3 хвилин додавали DAST (5,51мл, 6,72г, 0,0417моль). Через 30 хвилин суміш переносили на баню з льодом і перемішували протягом 30 хвилин, і в цей час тверді речовини розчинялись. Додавали ще 1мл DAST для гарантування завершення реакції. Суміш перемішували протягом 20 хвилин при 0°C і потім нагрівали до кімнатної температури. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин і потім охолоджували до 0°C . Надлишок DAST гасили додаючи по краплям при швидкому перемішуванні протягом 30 хвилин насичений водний NaHCO_3 . Після припинення виділення газу, водний шар трохи підлугували ($7 < \text{pH} < 9$). CH_2Cl_2 розводили достатньою кількістю EtOAc (-600мл) до утворення органічного шару зверху під час водної екстракції. Органічний шар промивали насиченим водним NaHCO_3 (1x300мл), 1N HCl (2x200мл), насиченим водним NaHCO_3 (3x200мл) і розсоллом (1x150мл) і сушили над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрування, суміш концентрували у вакуумі одержуючи 8,13г коричневого масла. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 3,87-3,98 (дм, 1H, $J=20$ (F- CH_N)), 4,54 (дд, 2H, $J=46,7$ ($\text{CH}_2\text{-F}$), 4,2), 5,42 (д, 1,3, $J=5,1$), 7,34 (д, 2H, $J=8,4$), 7,59 (д, 2H, $J=8,4$). Приклад 15: Сполука 17



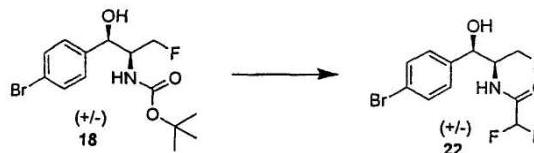
Сполуку 16 (8,13г або 0,0297) розчиняли в 200мл CH_3CN . Потім додавали Woc_2O (9,71г, 1,5 еквіваленти, 0,0445моль) і DMAP (362мг, 0,00297моль, 0,1 еквівалент). Суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі під N_2 . Концентрували суміш у вакуумі після чого розділяли між 200мл EtOAc і 200мл 1N HCl . EtOAc шар промивали 2N HCl (3x100мл), насиченим водним NaHCO_3 (2x100мл) і розсоллом. EtOAc шар фільтрували, сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Залишок двічі перекристалізували з гексани/EtOAc. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 1,53 (с, 9H), 4,29-4,40 (дм, 1H, $J=24,6$), 4,63-4,98 (м, 2H), 5,53 (д, 1H, $J=4,2$), 7,34 (д, 2H, $J=8,4$), 7,61 (д, 2H, $J=8,4$).

Приклад 16: Сполука 18



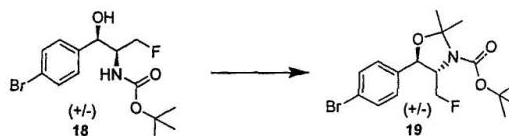
Сполуку 17 (0,050г, 0,134ммоль) суспендували в 5мл CH_3OH . При швидкому перемішуванні при кімнатній температурі додавали Cs_2CO_3 (8,7мг, 20моль %, 0,0267ммоль). Тверді речовини розчинялись приблизно 10 хвилин після чого перемішування продовжували протягом 10 хвилин, після цього ТШХ (3:1 гексани/EtOAc) показала, що реакція завершилась. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розділяли між 20мл EtOAc і 10мл H_2O . H_2O шар трохи підкислювали 1N водною HCl , суміш швидко збовтували і шари розділяли. EtOAc шар промивали насиченим водним NaHCO_3 (1x20мл) і розсоллом (1x20мл). EtOAc сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі одержуючи 43,4мг (0,124ммоль) 18 як білу піну. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 1,33 (с, 9H), 3,90-4,57 (м, 4H), 7,29 (д, 2H, $J=8,1$), 7,46 (д, 2H, $J=8,1$)

Приклад 17: Сполука 22



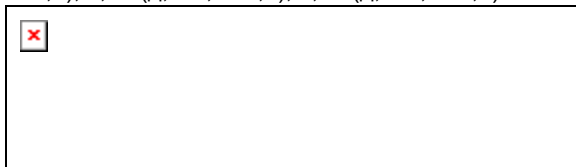
Сполуку 18 (0,740г, 2,13ммоль) перемішували в 10мл ТФО/ H_2O (9/1, о/о) при кімнатній температурі протягом однієї години. Суміш концентрували у вакуумі і розділяли між 30мл EtOAc і 30мл 1N водного NaOH . Суміш швидко збовтували і шари залишали розділятися. Органічний шар промивали розсоллом (2x), сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі одержуючи 0,484г (1,95ммоль, 92%) продукту, який розчиняли в 20мл CH_2Cl_2 . До нього додавали 1мл Et_3N і 1мл дифторацетилхлориду, одержували згідно з літературною методикою [Yu, K.-L., et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 2411-2421.]. Через 1 годину, суміш концентрували у вакуумі. Залишок переносили в 10мл 1:8:1 (о/о/о) розчину $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ і перемішували протягом однієї години при кімнатній температурі відщеплюючи будь-які дифторацетильні групи на бензильному кисні. Суміш потім концентрували у вакуумі, і розділяли між EtOAc (50мл) і 1N HCl (50мл). EtOAc шар промивали двічі 20мл 1N HCl , двічі 20 мл насиченим водним NaHCO_3 і двічі 20мл розсоллу. EtOAc потім сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, і концентрували у вакуумі. Сполуку 22 (584мг, 1,79ммоль) використовували без подальшого очищення. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,25-4,67 (м, 3H), 4,90 (д, 1H, $J=3,9$), 5,98 (т, 1H, $J=53,9$), 7,30 (д, 2H, $J=8,6$), 7,48 (д, 2H, $J=8,6$).

Приклад 18: Сполука 19



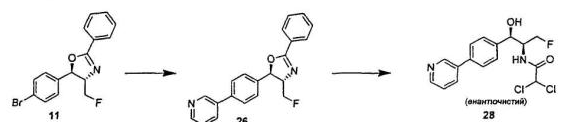
Сполуку 18 (1,03г, 2,94ммоль) розчиняли в

CH_2Cl_2 (30мл) в 50мл круглодонній колбі. Через шприць додавали 2-метоксипропен (339мкл, 3,54ммоль), після чого один кристалик гідрату п-толуолсульфонової кислоти (p-TsOH). Через приблизно 1 хвилину, суміш ставала жовтою. ТШХ (4:1 гексани/EtOAc) показала присутність деякої кількості 18. Додавали ще 5 крапель 2-метоксипропену і через дві хвилини ще 5 крапель, після чого ТШХ показала завершення реакції. CH_2Cl_2 видаляли у вакуумі і залишок розділяли між EtOAc (75мл) і насиченим водним NaHCO_3 (50мл). EtOAc шар промивали двічі 50мл NaHCO_3 і двічі розсолом. EtOAc шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали одержуючи жовте масло (1,08г, 2,78ммоль), що тверділо у воскоподібну тверду речовину, яку використовували без подальшого очищення. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 1,49 (с, 9H), 1,55 (с, 3H), 1,67 (с, 3H), 3,70-3,85 (м, 1H), 4,34-4,53 (м, 2H), 5,08, (д, 1H, J=7,5), 7,37 (д, 2H, J=8,6), 7,54 (д, 2H, J=8,6).



Сполуку 19 (309мг, 0,796ммоль) переносили у висушену у печі 50мл круглодонну колбу споряджену магнітною мішалкою. Колбу негайно закривали гумовою пробкою і промивали сухим N_2 . Через шприць додавали безводний ТГФ (15мл) і довгу канюлю використовували для вливання розчинника з N_2 протягом 10 хвилин. Суміш потім охолоджували до -78°C . При інтенсивному перемішуванні, по краплям через шприць протягом 3 хвилин додавали H-BuLi (850мкл, 0,995ммоль) одержуючи прозорий оранжевий розчин. Через 20 хвилин, по краплям протягом однієї хвилини використовуючи висушений у печі газонепроникний шприць додавали B(OMe)_3 (158мкл, 1,39ммоль), який зберігали над 4 А активованими молекулярними ситами протягом 48 годин. Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували під N_2 протягом 16 годин, при інтенсивному перемішуванні додавали приблизно 20 мл насиченого водного NH_4Cl , що давало білий осад диспергований у двох рідких фазах. Суміш перемішували протягом ще 90 хвилин і потім розводили EtOAc і H_2O до розчинення усього осаду. Органічний шар відокремлювали, промивали розсолом і сушили над безводним Na_2SO_4 . Після фільтрування, EtOAc видаляли у вакуумі одержуючи 328мг жовтого масла. Продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі одержуючи 23 (163 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 1,49 (с, 9H), 1,56 (с, 3H), 1,67 (с, 3H), 3,74-3,88 (м, 1H), 4,33-1,52 (м, 2H), 5,10 (д, 1H, J=7,5), 7,43 (д, 2H, J=8,1), 7,64 (д, 2H, J=8,1). НРМС (ЕСГ) m/z 352,2 ($\text{M}+\text{H}^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BFNO}_5$ необхідно 352,7).

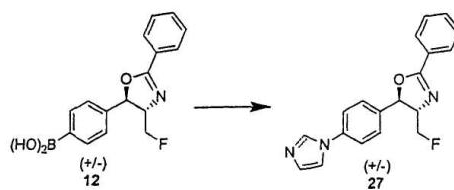
Приклад 20: Сполука 28



Це є прикладом способу А конденсації Су-

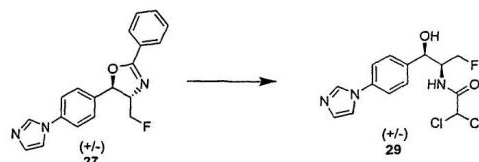
зукі. Сполуку 11 (47мг, 0,14ммоль) і піридин-3-борну кислоту (21мг, 0,17ммоль) розчиняли в 5,0мл ТГФ. Додавали $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (11мг, 0,0098ммоль) і 3,0мл 10% (в/о) водного Na_2CO_3 . Реакційну суміш кип'ятили протягом 16 годин, охолоджували, розводили EtOAc і промивали двічі 10% (в/о) водним Na_2CO_3 і двічі розсолом. EtOAc шар потім сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (використовуючи як елюент 1:1 гексани/EtOAc) давала 47мг (0,14ммоль) 26. Проміжну сполуку 26 нагрівали до 105°C в закритій пробірці з 6М водною HCl і витримували при цій температурі протягом 16 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і підлугували до pH10 3N NaOH . Продукт екстрагували в EtOAc, який сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи 42мг незахищеного вільного аміну, що був забруднений очікуваним побічним похідним бензойної кислоти, що виникає при відщепленні захисної групи. Неочищений залишок дихлораціювали як в синтезі 29. Хроматографія на силікагелі, використовуючи як елюент 7,5% MeOH в CH_2Cl_2 , давала 10мг продукту. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,31-4,74 (м, 3H), 5,02 (д, 1H, J=3,6), 6,27 (с, 1H), 7,49-7,56 (м, 3H), 7,64 (д, 2H, J=8,4), 8,09 (ddd, 1H, J=8,0, 2,3, 1,5), 8,50 (ш д, 1H, J=3,9), 8,78 (ш с, 1H). НРМС (ЕСГ) m/z 356,9 (розраховано для $\text{M}+\text{H}^+$: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2$ 357,0).

Приклад 21: Сполука 27



Борну кислоту 12 (43мг, 0,144ммоль), імідазол (15мг, 0,215ммоль) і 4А порошкоподібні молекулярні сита (110мг) об'єднували в CH_2Cl_2 (4,0мл) і піридині (23мкл). При швидкому перемішуванні, додавали Cu(OAc)_2 (26мг, 0,144ммоль) і суміш перемішували, піддавали дії повітря протягом 40 годин при кімнатній температурі. Суміш гасили 3мл 2М NH_3 в MeOH . Суміш фільтрували крізь Целіт і концентрували у вакуумі. Продукт очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії (19:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). Хоча ^1H ЯМР показав, що значна частина побічного продукту елюється з бажаним продуктом, суміш використовували без подальшого очищення. НРМС (ЕСГ) m/z 321,9 (розраховано для $\text{M}+\text{H}^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}$ 322,1).

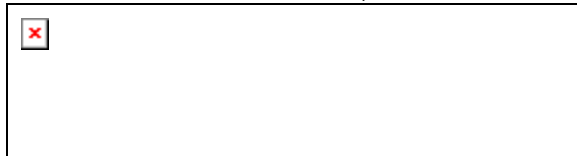
Приклад 22: Сполука 29



Сполуку 27 (27мг, 0,084ммоль) нагрівали з 6N HCl (3,0мл) до 100°C в закритій пробірці і витримували протягом 16 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, підлугували 3N водним NaOH і екстрагували три рази EtOAc. Об'єднані EtOAc фракції сушили над безводним Na_2SO_4 ,

фільтрували, і концентрували у вакуумі одержуючи 9мг залишку. НРМС (ECI^+) m/z : 236,1 (Розраховано для $\text{M}+\text{H}^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}$ 236,1).

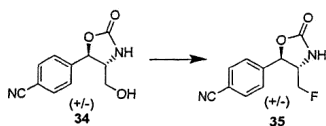
Залишок кип'ятили в MeOH (5,0мл), що містить Et_3N (26мкл, 0,189ммоль) і метилдихлорацетат (13мкл, 0,126ммоль) протягом 3 годин. Суміш концентрували у вакуумі і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (7,5% MeOH в CH_2Cl_2) одержуючи 29 (6,0мг, 0,017ммоль). ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,33-4,75 (м, 3H), 5,03 (д, 1H, $J=3,3$), 6,26 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,51-7,58 (м, 5H), 8,10 (с, 1H). НРМС (ECI^+) m/z : 345,8 (розраховано для $\text{M}+\text{H}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ 346,0).



Сполуку 32 одержували за методикою Pines, et al., *supra*. У 250-мл круглодонну колбу поміщали 1,1'-карбонілдіімідазол (CDI , 5,06г, 31,2ммоль) і Et_3N (2,17мл, 15,6ммоль) в 1,2-дихлоретані (50мл). Додавали сполуку 32 (4,00г, 15,6ммоль) до стакану, що містить 1,2-дихлоретан (50мл). Додавали до стакану Et_3N (4,34мл, 31,2ммоль) при цьому утворювалась тонка суспензія. До суспензії додавали ще 1,2-дихлоретан (20мл) і ТГФ (50мл). Суміш порціями протягом 30хв додавали до суспензії CDI . Суміш, яка ставала більш гомогенною і перетворювалась на жовту перемішували протягом 12 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розділяли між 2N водною HCl і EtOAc . EtOAc шар промивали 2 N HCl (2x45мл), насиченим водним NaHCO_3 (2x30мл) й розсолем. Його сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали одержуючи 3,27г 33 як пухку жовту тверду речовину, яку використовували без подальшого очищення.

Сполуку 33 (1,00г, 4,06ммоль) розчиняли в MeOH (50мл) і охолоджували до 0°C на бані з льодом. Протягом 5 хвилин порціями додавали NaBH_4 (308мг, 8,13ммоль). Після припинення виділення газу, ТШХ (5% MeOH в CH_2Cl_2) показала, що залишався вихідний матеріал, тому додавали ще 100мг NaBH_4 . Після припинення виділення газу, суміш гасили льодяною HOAc до рН приблизно 7. Суміш концентрували у вакуумі і розділяли між EtOAc і 1N HCl . EtOAc шар промивали насиченим водним NaHCO_3 (2x40мл) і розсолем (40мл) і сушили над безводним Na_2SO_4 . Продукт виділяли за допомогою хроматографії на силікагелі (2% до 3% до 4% до 10% MeOH в CH_2Cl_2) одержуючи 128мг 34 як масло. Додатковий продукт одержували шляхом випарювання водного шару з наступним розтиранням з гарячим EtOAc (153мг, загалом 281мг). ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 3,69 (ш с, 3H), 5,50 (ш с, 1H), 7,58 (д, 2H, $J=7,8$), 7,79 (д, 2H, $J=7,8$).

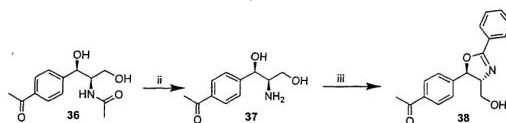
Приклад 24: Сполука 35



Фторування проводили використовуючи DAST

як в синтезі сполуки 11. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 3,89-3,97 (м, 1H), 4,49-4,66 (м, 2H), 5,55 (д, 1H, $J=4,8$), 7,59 (д, 2H, $J=8,1$), 7,80 (д, 2H, $J=8,4$).

Приклад 25: Сполука 38



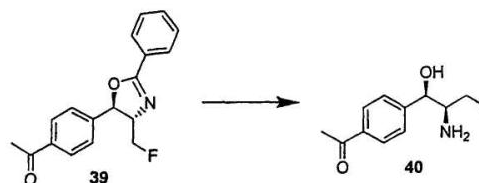
Сполуку 36 (2,12г), одержували за методикою von Strandtmann, *supra*. Її нагрівали з 10% водною H_2SO_4 до 100°C в закритій пробірці і витримували протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш підлговували 1M NaOH і екстрагували три рази n -бутанолом. n -Бутанольні фракції об'єднували і сушили над безводним Na_2SO_4 . Розчинник випарювали одержуючи 1,61г 37.

Сполуку 37 (1,61г, 7,70ммоль) розчиняли в 1,2-дихлоретані (100мл), разом з гідрохлоридом етилбензімідату (1,42г, 7,70ммоль) і Et_3N (1,06мл, 7,70ммоль). Суміш кип'ятили протягом 12 годин, охолоджували до кімнатної температури і розводили EtOAc . Розчин промивали насиченим водним NH_4Cl (3x) і насиченим NaHCO_3 (1x) і сушили над безводним Na_2SO_4 . Продукт осаджували з EtOAc при охолодженні і додаванні декількох крапель гексанів одержуючи 0,62г 38 (2,1ммоль). ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 2,60 (с, 3H), 3,79 (дд, 1H, $J=11,3$, 5,9), 3,89 (дд, 1H, $J=11,3$, 4,1), 4,14-4,20 (м, 1H), 5,70 (д, 1H, 6,3), 7,47-7,61 (м, 5H), 8,01-8,05 (м, 4H).



Сполуку 38 (0,62г, 2,1ммоль) суспендували в CH_2Cl_2 (15мл) і охолоджували до -78°C . Через шприць додавали DAST (0,42мл, 3,1ммоль) і розчин перемішували протягом ночі, після цього його залишали нагріватись до кімнатної температури. Розчинник видаляли у вакуумі і продукт виділяли за допомогою хроматографії на силікагелі (1:4 EtOAc /гексани) одержуючи 0,17г сполуки 39. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 2,60 (с, 3H), 4,30-4,40 (м, 1H), 4,63-4,67 (м, 1H), 4,79-4,81 (м, 1H), 5,74 (д, 1H, 6,9), 7,48-7,63 (м, 5H), 8,01-8,07 (м, 4H).

Приклад 27: Сполука 40



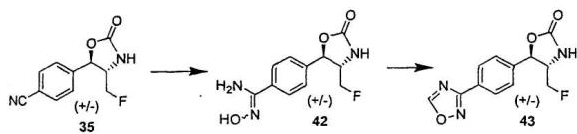
Сполуку 39 (0,17г, 0,58ммоль) суспендували в 6N водному HCl (5мл) в закритій пробірці. Суміш нагрівали до 100°C і витримували протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш підлговували 3N NaOH і продукт екстрагували в CH_2Cl_2 (3x). Об'єднані CH_2Cl_2 фракції сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували одержуючи 40 (0,113г, 0,541ммоль). ^1H

ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 2,60 (с, 3Н), 3,04-3,15 (м, 1Н), 4,09-4,48 (м, 3Н), 4,71 (д, 1Н, J=6,0), 7,52 (д, 2Н, J=8,1), 7,90 (д, 2Н, J=8,1).



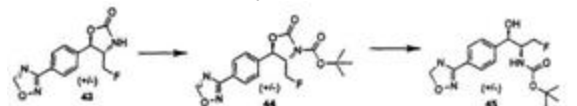
Сполуку 40 дихлораціювали одержуючи 41 за тим же самим способом що і 27 перетворювали у 29. ¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 2,57 (с, 3Н), 4,31-4,78 (м, 3Н), 5,03 (д, 1Н, J=3,3), 6,23 (с, 1Н), 7,53 (д, 2Н, J=8,6), 7,95 (д, 2Н, J=8,6).

Приклад 29: Сполука 43



Сполуку 35 (100мг, 0,454ммоль) розчиняли в 3 мл EtOH і переносили до 25мл круглодонної колби. Додавали гідрохлорид гідроксиламіну (38мг, 0,545ммоль) після чого Et₃N (127мкл, 0,909ммоль). Суміш перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 3 годин, після цього ТШХ показала повне зникнення вихідного матеріалу. Суміш концентрували у вакуумі до 232мг жовтого масла, яке використовували без подальшого очищення. Частину масла (115мг) розчиняли в 10мл триетилортоформіату. Суміш перемішували при 120°C під N₂ протягом 2 годин і потім при кімнатній температурі протягом 48 годин. ТШХ (10% MeOH в CH₂Cl₂) основна нова пляма. Триетилортоформіат видаляли у вакуумі і залишок розділяли між EtOAc і 1N водним NaOH. Органічний шар промивали 1N водним NaOH (2х) і розсоллом (2х). EtOAc шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і упарювали одержуючи 84мг масла. Продукт очищали за допомогою хроматотрону (1мм платівка з силікагелем, 60:40 до 50:50 до 40:60 гексани/EtOAc). Інше очищення за допомогою хроматотрону (2% MeOH в CH₂Cl₂) давало 43 (20мг) як білу тверду речовину. ¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 3,93-4,04 (м, 1Н), 4,49-4,67 (м, 2Н), 5,53 (д, 1Н, J=5,1), 7,59 (д, 2Н, J=8,3), 8,17 (д, 2Н, J=8,3), 9,28 (с, 1Н).

Приклад 30: Сполука 45



Сполуку 43 (20мг, 0,076ммоль) розчиняли в CH₃CN (2мл). Додавали Woc₂O (25мг, 0,114ммоль) після чого один кристал DMAP (приблизно 1мг, 0,008ммоль). Через 2 години, ТШХ (1:1 гексани/EtOAc) показала, що реакція завершилась. CH₃CN видаляли у вакуумі і одержану білу тверду речовину розчиняли в EtOAc, який промивали 1N водним HCl (2х), після чого NaHCO₃ (2х), потім розсоллом. Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи 44 як білу тверду речовину (28мг).

Сполуку 44 (0,026мг, 0,072ммоль) розчиняли в MeOH (2мл) і однією порцією додавали Cs₂CO₃

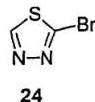
(5мг, 0,014ммоль). Через 1 годину, ТШХ (1:1 гексани/EtOAc) показала один продукт. Розчинник видаляли у вакуумі, додавали EtOAc і суміш швидко перемішували при кімнатній температурі. Потім додавали H₂O, після чого по краплям 0,5М HCl до розчинення всіх твердих речовин. Органічну фазу промивали 0,5N HCl, після чого насиченим водним NaHCO₃ (2х) і розсоллом. Органічний шар потім сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували одержуючи жовте масло, яке очищали за допомогою хроматотрону (1мм платівка з силікагелем, 4:1 гексани/EtOAc до 1:1 гексани/EtOAc) одержуючи 45 (13мг, 0,039ммоль). ¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 1,31 (с, 9Н), 4,01-4,63 (м, 3Н), 4,94 (д, 1Н, J=2,7), 7,55 (д, 2Н, J=8,4), 8,05 (д, 2Н, J=8,4), 9,24 (с, 1Н).



Сполуку 45 розчиняли в 2,5мл 9:1 ТФО/H₂O в 10 мл колбі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після цього ТШХ показала завершення реакції. Суміш концентрували у вакуумі і розділяли при швидкому перемішуванні між 1N водним NaOH і EtOAc. EtOAc шар промивали розсоллом (1х), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і випарювали одержуючи 11мг 46 як масло.

До 6мг (0,025ммоль) 46 в 10мл круглодонній колбі додавали MeOH (2мл), після чого Et₃N (3,5мкл, 0,025ммоль) і метилдихлорацетат (13,1мкл, 0,025ммоль). Суміш кип'ятили протягом 4 годин після цього ТШХ не показала завершення реакції. Додавали ще 26,2мкл метилдихлорацетату після чого 7мкл Et₃N. Суміш кип'ятили протягом 20 годин після цього ТШХ показала, що реакція завершилась. Продукт очищали на хроматотроні (1мм платівка з силікагелем, 99:1 CH₂Cl₂/MeOH) одержуючи 5мг 47. ¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 4,32-4,72 (м, 3Н), 5,03 (д, 1Н, J=2,7), 6,25 (с, 1Н), 7,56 (д, 2Н, J=8,3), 8,05 (д, 2Н, J=8,3), 9,24 (с, 1Н). НРМС (ECI⁺) m/z: 346,0 (M-H⁺ C₁₃H₁₁Cl₂FN₃O₃ необхідно 346,0).

Приклад 32: Сполука 24

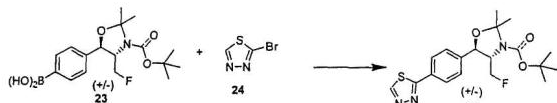


24

В 200мл круглодонній колбі, 2-аміно-1,3,4-тіадіазол (1,00г, 9,89ммоль) додавали до 10мл 48% водного HBr. Додавали воду (10мл) одержуючи жовтий розчин, в якому розчинялась більша частина твердих речовин. Суміш охолоджували до 0°C і додавали CuBr (142мг, 0,989ммоль) одержуючи темно-коричневий розчин з деякою кількістю осаду. NaNO₂ (682мг, 9,89ммоль) розчиняли в 25мл H₂O і додавали по краплям протягом 45 хвилин до суміші тіадіазолу. Суміш ставала темно-зеленою і темною при додаванні перших крапель розчину NaNO₂. Повільно розчин ставав коричнюватим-жовтим і виділявся коричневий газ. Суміш перемішували протягом ще 10 хвилин при 0°C із цього часу починалось виділення газу. Суміш на-

грівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин. По краплям додавали насичений водний NaHCO_3 до припинення виділення газу і досягнення рН позначки 8,5. До неї додавали 50мл EtOAc і біфазну суміш швидко перемішували. Суміш фільтрували крізь шар Целіту до видалення твердих речовин і потім шари розділяли. Органічні розчини промивали розсолем (2х). Водний шар екстрагували EtOAc і промивали розсолем (1х). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 . Водний матеріал, що залишився, екстрагували ще раз при інтенсивному перемішуванні з EtOAc (50мл) протягом 12 годин. Цей EtOAc шар промивали розсолем і об'єднували з EtOAc, що вже був висушений над Na_2SO_4 . Розчин фільтрували і випарювали у вакуумі одержуючи 24 як жовто-коричневу тверду речовину (1,22г, 7,36ммоль), яку використовували без подальшого очищення.

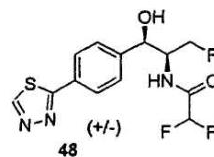
Приклад 33: Сполука 25



Це Приклад способу Б конденсування Сузукі. Сполуку 23 (19мг, 0,0538ммоль) розчиняли в ТГФ (1мл), ДМФА (1мл) й H_2O (0,5мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі до розчинення всіх матеріалів і потім додавали 2-бром-1,3,4-тіадіазол (24, 5,0мг, 0,027ммоль). Розчин промивали H_2 протягом 5 хвилин за допомогою довгої голки. Додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ і потім розчин знову промивали N_2 протягом 5 хвилин. Суміш потім перемішували при 55°C протягом 18 годин під N_2 і потім при кімнатній температурі протягом ще 30 годин. Одержаний прозорий коричневий розчин концентрували у вакуумі. Сполуку 25 (5,4мг, 0,0137ммоль) одержували як жовте масло за допомогою очищення на хроматотроні (силікагель, 1мм платівка, 1:9 EtOAc/гексани до 1:4 EtOAc/гексани).

Було знайдено, що вихід може бути значно покращений шляхом переходу на спосіб конденсування В. Сполуки 23 (0,330г, 0,934ммоль) і 24 (0,385г, 2,34ммоль) розчиняли в суміші толуол, н-бутанолу і H_2O (8мл:8мл:2мл) і додавали Cs_2CO_3 (0,912г, 2,80ммоль). Суміш промивали N_2 і додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Суміш знову промивали N_2 протягом 5 хвилин і потім швидко перемішували при 70°C під N_2 протягом 12 годин. Суміш концентрували у вакуумі і залишок розділяли між H_2O (75мл) і EtOAc (75мл). Шари розділяли і EtOAc промивали розсолем (2х50мл). EtOAc сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи 0,720г жовтого масла. Сполуку 25 (0,220г) одержували за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент 5:1 до 2:1 до 1:1 гексани/EtOAc. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 1,50 (с, 9H), 1,58 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 3,80-3,94 (м, 1H), 4,42-4,61 (м, 2H), 5,20 (д, 1H, $J=7,5$), 7,64 (д, 2H, $J=8,3$), 8,05 (д, 2H, $J=8,3$), 9,45 (с, 1H).

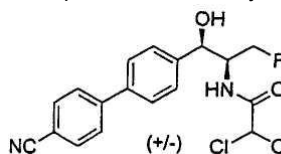
Приклад 34: Сполука 48



Сполуку 25 (5,4мг, 0,014ммоль) переносили у 25мл круглодонну колбу і додавали 2,5мл 9:1 ТФО/ H_2O (o/o). Одержану світло-коричневу суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розчиняли три рази в суміші MeOH і толуолу, які випарювали кожен раз до суха. Продукт одержували як масло (4,9мг, 0,013ммоль), яке використовували без подальшого очищення. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 3,59-3,70 (м, 1H), 4,30-4,71 (м, 2H), 4,92 (д, 1H, $J=8,1$), 7,64 (д, 2H, $J=8,3$), 8,08 (д, 2H, $J=8,3$), 9,47 (с, 1H).

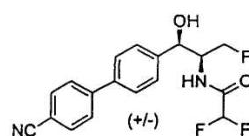
В 10мл круглодонній колбі, згаданий вище продукт розчиняли в 2мл MeOH. До нього додавали Et_3N (9,7мкл, 0,070ммоль) після чого метилдифторацетат (3,0мкл, 0,035ммоль). Суміш кип'ятили протягом 16 годин, після чого ТШХ показала, що залишилась деяка кількість вихідного матеріалу. Додавали ще 3 краплі Et_3N після чого 2 краплі метилдифторацетату. Через 3 години весь вихідний матеріал зникав. Суміш охолоджували до кімнатної температури і випарювали до суха у вакуумі. Сполуку 48 (4,1мг, 0,012ммоль) одержували за допомогою очищення на хроматотроні (силікагель, 1мм платівка). ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,31-4,72 (м, 3H), 5,03 (д, 1H, $J=3,9$), 5,98 (т, 1H, $J=53,9$), 7,58 (д, 2H, $J=8,3$), 7,99 (д, 2H, $J=8,3$), 9,43 (с, 1H). НРМС (ESI) m/z 330,1 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ необхідно 330,1).

Приклад 35: Сполука 49

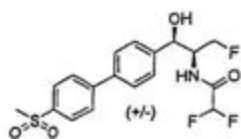


Біарильну проміжну сполуку одержували з 18 і прийнятною борної кислоти використовуючи спосіб А конденсування Сузукі. Видалення Вос групи проводили шляхом короткої обробки 90/10 (o/o) ТФО/ H_2O . Дихлорацетилювання проводили як в синтезі 29. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,31-4,80 (м, 3H), 5,01 (д, 1H, $J=3,6$), 6,26 (с, 1H), 7,52 (д, 2H, $J=8,3$), 7,65 (д, 2H, $J=8,3$), 7,79 (с, 4H). НРМС (ESI) m/z 379,0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2$ 379,0).

Приклад 36: Сполука 50

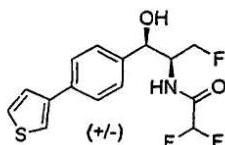


Біарильну проміжну сполуку одержували з 22 і прийнятною борної кислоти використовуючи Спосіб А конденсування Сузукі. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,27-4,68 (м, 3H), 4,99 (д, 1H, $J=4,5$), 6,00 (т, 1H, $J=53,9$), 7,52 (д, 2H, $J=8,1$), 7,67 (д, 2H, $J=8,1$), 7,76-7,82 (м, 2H). НРМС (ESI) m/z 347,1 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ необхідно 347,1).



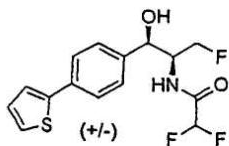
Біарильну проміжну сполуку одержували з 22 і прийнятною борної кислоти використовуючи Спосіб А конденсування Сузукі. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 3,14 (с, 3H), 4,30-4,68 (м, 3H), 5,00 (д, 1H, $J=4,5$), 6,00 (т, 1H, $J=5,4$), 7,53 (д, 2H, $J=8,3$), 7,70 (д, 2H, $J=8,3$), 7,88 (д, 2H, $J=8,6$), 8,00 (д, 2H, $J=8,6$). НРМС (ECI^+) m/z 400,1 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ необхідно 400,1).

Приклад 38: Сполука 52



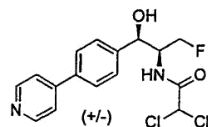
Біарильну проміжну сполуку одержували з 22 і прийнятною борної кислоти використовуючи спосіб Б конденсування Сузукі. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,26-4,64 (м, 3H), 4,93 (д, 1H, $J=4,8$), 6,01 (т, 1H, $J=53,9$), 7,40-7,45 (м, 4H), 7,60-7,66 (м, 3H). НРМС (ECI^+) m/z 328,1 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ необхідно 328,1).

Приклад 39: Сполука 53



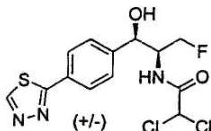
Біарильну проміжну сполуку одержували з 22 і прийнятною борної кислоти використовуючи Спосіб Б конденсування Сузукі. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,25-4,65 (м, 3H), 4,92 (д, 1H, $J=4,5$), 6,01 (т, 1H, $J=53,9$), 7,06-7,08 (м, 1H), 7,36-7,42 (м, 4H), 7,61 (д, 2H, $J=8,4$). НРМС (ECI^+) m/z 352,0 (розраховано для $\text{M}+\text{Na}^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NNaO}_2\text{S}$ 352,1).

Приклад 40: Сполука 54



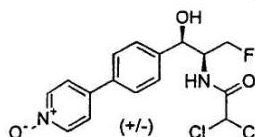
Біарильну проміжну сполуку одержували з 18 і борної кислоти використовуючи Спосіб Б конденсування Сузукі. Видалення Вос групи проводили шляхом короткої обробки 9/1 (о/о) ТФО/ H_2O . Дихлорацетилювання проводили як в синтезі 29. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,33-4,79 (м, 3H), 5,03 (д, 1H, $J=3,3$), 6,26 (с, 1H), 7,55 (д, 2H, $J=8,4$), 7,69-7,75 (м, 4H), 8,56 (д, 2H, $J=5,7$). НРМС (ECI^+) m/z 357,1 (розраховано для $\text{M}+\text{H}^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2$ 357,1).

Приклад 41: Сполука 55



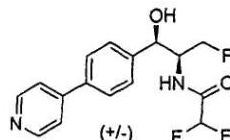
Біарильну проміжну сполуку одержували з борної кислоти 23 і сполуки 24 використовуючи Спосіб Б конденсування Сузукі. Видалення захисних груп проводили шляхом короткої обробки 9/1 (о/о) ТФО/ H_2O . Дихлорацетилювання проводили як в синтезі 29. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,34-4,76 (м, 3H), 5,04 (д, 1H, $J=3,0$), 6,24 (с, 1H), 7,58 (д, 2H, $J=8,3$), 7,97 (д, 2H, $J=8,3$), 9,42 (с, 1H). НРМС (ECI^+) m/z 362,0 (розраховано для $\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ 362,0).

Приклад 42: Сполука 56



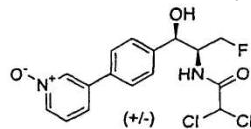
Сполуку 54 (29,4мг, 0,0824ммоль) розчиняли в 5мл CH_2Cl_2 . Суміш охолоджували до 0°C і при перемішуванні додавали м-хлорпербензойну кислоту (м-CPBA, 38мг, 0,16ммоль). Через 5 хвилин, суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 12 годин. Суміш концентрували у вакуумі і продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент послідовно 2%, 3%, 4%, 6% і 10% MeOH в CH_2Cl_2 . Сполуку 56 одержували як білу тверду речовину (22,5мг, 0,060ммоль). ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,32-4,75 (м, 3H), 5,03 (д, 1H, $J=3,3$), 6,25 (с, 1H), 7,56 (д, 2H, $J=8,4$), 7,74 (д, 2H, $J=8,4$), 7,84 (д, 2H, $J=7,2$), 8,34 (д, 2H, $J=7,2$). НРМС (ECI^+) m/z 371,0 (розраховано для $\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$ 371,0).

Приклад 43: Сполука 57



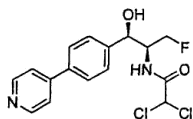
Біарильну проміжну сполуку одержували з 18 і прийнятною борної кислоти використовуючи Спосіб Б конденсування Сузукі. Видалення захисної групи проводили шляхом короткої обробки 9/1 (о/о) ТФО/ H_2O . Дифторацетилювання проводили як в синтезі 48. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,28-4,68 (м, 3H), 5,00 (д, 1H, $J=4,2$), 5,99 (т, 1H, $J=53,9$), 7,55 (д, 2H, $J=8,1$), 7,70-7,77 (м, 4H), 7,84 (д, 2H, $J=7,2$), 8,56 (д, 2H, $J=6,3$). НРМС (ECI^+) m/z 325,2 (розраховано для $\text{M}+\text{H}^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 325,1).

Приклад 44: Сполука 58



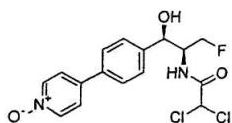
Сполуку 58 одержували з 68 як 56 з 54. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,30-4,75 (м, 3H), 5,02 (д, 1H, $J=3,3$), 6,25 (с, 1H), 7,55-7,67 (м, 5H), 7,87 (д, 1H, $J=8,1$), 8,30 (д, 1H, $J=7,2$), 8,58 (ш с, 1H). НРМС (ECI^+) m/z 371,0 (розраховано для $\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$ 371,0).

Приклад 45: Сполука 59



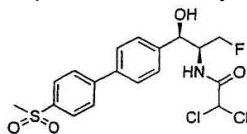
Біарильну проміжну сполуку одержували з 11 і прийнятною борної кислоти використовуючи Спосіб А конденсації Сузукі. Фенілоксазолінову захисну групу видаляли і дихлорацетатну групу вводили як в синтезі 29. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,30-4,75 (м, 3H), 5,02 (д, 1H, $J=3,6$), 6,26 (с, 1H), 7,54-8,70 (м, 8H). НРМС (ECI^+) m/z 354,8 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2$ 355,0).

Приклад 46: Сполука 60



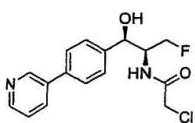
Сполуку 60 одержували з сполуки 59 за тим же самим способом що і інші піридин N-оксиди в цих прикладах одержані з відповідного піридину. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,33-4,78 (м, 3H), 5,03 (д, 1H, $J=3,3$), 6,25 (с, 1H), 7,57 (д, 2H, $J=8,4$), 7,75 (д, 2H, $J=8,4$), 7,87 (д, 2H, $J=7,5$), 8,38 (д, 2H, $J=7,5$). НРМС (ECI^+) m/z 370,8 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$ 371,0).

Приклад 47: Сполука 61



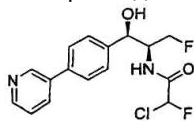
Біарильну проміжну сполуку одержували з 11 і прийнятною борної кислоти використовуючи Спосіб А конденсації Сузукі. Фенілоксазолінову захисну групу відщеплювали і дихлорацетат вводили як в синтезі 29. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 3,14 (с, 3H), 4,36-4,75 (м, 3H), 5,02 (д, 1H, $J=3,6$), 6,27 (с, 1H), 7,54 (д, 2H, $J=8,3$), 7,68 (д, 2H, $J=8,3$), 7,87 (д, 2H, $J=8,7$), 8,01 (д, 2H, $J=8,7$). НРМС (ECI^+) m/z 431,8 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{FNO}_4\text{S}$ 432,0).

Приклад 48: Сполука 62



Вільний проміжний амін одержували як в синтезі 28. Азот монохлорацетилували використовуючи хлорацетилхлорид. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,00-4,03 (м, 2H), 4,27-4,70 (м, 3H), 5,00 (д, 1H, $J=3,9$), 7,49-7,55 (м, 3H), 7,66 (д, 2H, $J=8,4$), 8,09 (д, наб. до т, 1H, $J=7,8$, 2,4), 8,50 (дд, 1H, $J=4,8$, 1,5), 8,78 (ш д, 1H, $J=2,4$). НРМС (ECI^+) m/z 321,0 (розраховано для M+H^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ 357,1).

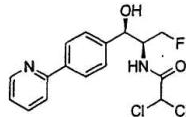
Приклад 49: Сполука 63



Одержували аналогічно як і 28 використовуючи етилхлорфторацетат. ^1H ЯМР (300МГц,

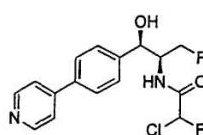
CD_3OD): δ 4,31-4,70 (м, 3H), 5,01 (д, 1H, $J=3,9$), основний діастереомер 6,49 (д, 1H, $J=49,8$), неосновний діастереомер 6,51 (д, 1H, $J=49,8$), 7,49-7,56 (м, 3H), 7,63-7,67 (м, 2H), 8,07-8,11 (м, 1H), 8,49-8,51 (м, 1H), 8,78 (ш д, 1H, $J=1,5$). НРМС (ECI) m/z 338,9 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 339,1).

Приклад 50: Сполука 64



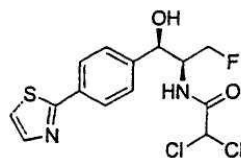
Біарильну проміжну сполуку одержували з 12 і 2-бромпіридину використовуючи Спосіб А конденсації Сузукі. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,28-4,74 (м, 3H), 5,02 (д, 1H, $J=3,6$), 6,27 (с, 1H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,53 (д, 2H, $J=8,1$), 7,18-7,93 (м, 4H), 8,58-8,60 (м, 1H). НРМС (ECI^+) m/z 354,8 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2$, 355,0).

Приклад 51: Сполука 65



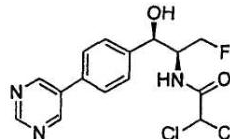
Сполуку 65 одержували аналогічно як і 59 використовуючи етилхлорфторацетат. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,32-4,70 (м, 3H), 5,02 (д, 1H, $J=3,6$), основний діастереомер 6,48 (д, 1H, $J=49,8$), неосновний діастереомер 6,50 (д, 1H, $J=50,1$), 7,55-7,58 (м, 2H), 7,73-7,78 (м, 4H), 8,57 (ш д, 2H, $J=5,7$). НРМС (ECI^+) m/z 338,8 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 339,1).

Приклад 52: Сполука 66



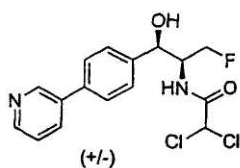
Біарильну проміжну сполуку одержували з 12 і прийнятного броміду використовуючи Спосіб А конденсації Сузукі. Видалення захисної групи і дихлорацетилування проводили як в синтезі 29. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,34-4,72 (м, 3H), 5,01 (д, 1H, $J=2,4$), 6,25 (с, 1H), 7,52 (д, 2H, $J=6,3$), 7,57 (д, 1H, $J=2,6$), 7,84 (д, 1H, $J=2,6$), 7,90 (д, 2H, $J=6,3$). НРМС (ECI^+) m/z 360,7 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ 361,0).

Приклад 53: Сполука 67



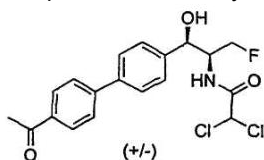
Біарильну проміжну сполуку одержували з 12 і прийнятного броміду використовуючи Спосіб А конденсації Сузукі. Видалення захисної групи і дихлорацетилування проводили як в синтезі 29. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,32-4,75 (м, 3H), 5,04 (д, 1H, $J=3,6$), 6,26 (с, 1H), 7,59 (д, 2H, $J=8,3$), 7,70 (д, 2H, $J=8,3$), 9,06 (с, 2H), 9,13 (с, 1H). НРМС (ECI^+) m/z 357,8 (розраховано для M+H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ 358,0).

Приклад 54: Сполука 68



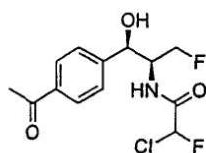
Біарильну проміжну сполуку одержували з броміду 11 і прийнятної борної кислоти використовуючи Спосіб А конденсації Сузукі. Видалення захисної групи і дихлорацетилювання проводили як в синтезі 29. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,31-4,74 (м, 3H), 5,02 (д, 1H, $J=3,6$), 6,27 (с, 1H), 7,48-7,51 (м, 1H), 7,54 (д, 2H, $J=8,3$), 7,64 (д, 2H, $J=8,3$) 8,08 (дд, 1H, $J=8,0$, 2,4, 1,8), 8,50 (дд, 1H, 4,8, 1,5), 8,77 (дд, 1H, $J=2,4$, 0,9). НРМС (ECI^+) m/z : 354,8 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2$ 355,0).

Приклад 55: Сполука 69



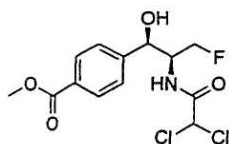
Біарильну проміжну сполуку одержували з броміду 11 і прийнятної борної кислоти використовуючи Спосіб А конденсації Сузукі. Видалення захисної групи і дихлорацетилювання проводили як в синтезі 29. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 2,63 (с, 3H), 4,31-4,74 (м, 3H), 5,01 (д, 1H, $J=3,9$), 6,27 (с, 1H), 7,51 (д, 2H, $J=8,3$), 7,67 (д, 2H, $J=8,3$), 7,75 (д, 2H, $J=8,6$) 8,06 (д, 2H, $J=8,6$).

Приклад 56: Сполука 71



Цю сполуку одержували аналогічно методиці для 41 використовуючи етилхлорофторацетат замість метилдихлорацетату. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 2,58 (с, 3H), 4,31-4,71 (м, 3H), 5,03 (ш д, 1H, $J=3,9$), основний діастереомер 6,46 (д, 1H, $J=49,8$), неосновний діастереомер (д, 1H, $J=50,1$), основний діастереомер 7,53 (д, 2H, $J=8,1$), неосновний діастереомер 7,51 (д, 2H, $J=8,1$), 7,94-7,96 (м, 2H). НРМС (ECI^+) m/z : 304,1 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{NO}_3$ 304,1).

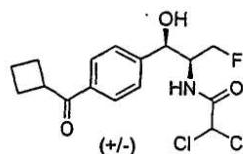
Приклад 57: Сполука 72



Спочатку, одержували п-ціаноаналог сполуки 11 за способами аналогічними використовуваним для одержання 11. Спроби видалити фенілоксазолінову захисну групу (як описано в синтезі 29) приводили до деякої кількості бажаного незахищеного проміжного нітрилу. Однак, більша маса відновленої сполуки була незахищеною п-карбоною кислотою, що відповідає кислотному гідролізу нітри-

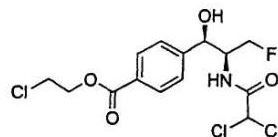
льної функціональної групи. Цей матеріал дихлорацетилювали використовуючи ту ж саму методику, що і використовується в синтезі 29 і продукт перетворювали у його метиловий естер за допомогою CH_2N_2 . ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 3,83 (с, 3H), 4,25-4,66 (м, 3H), 4,98 (д, 1H, $J=3$), 6,17 (с, 1H), 7,46 (д, 2H, $J=8,3$), 7,91 (д, 2H, $J=8,3$).

Приклад 58: Сполука 73



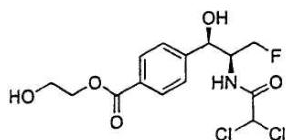
Сполуку 87 (36,5мг, 0,0873ммоль) розчиняли в ТГФ (5мл безводного) під N_2 . Після додавання порошкоподібного безводного K_2CO_3 (24мг, 0,175ммоль), суміш промивали N_2 . Додавали Et_3N (31мл, 0,218ммоль) і циклобутанкарбонілхлорид (13мл, 0,113ммоль) і суміш обережно промивали N_2 протягом ще 5хв. Додавали Pd_2dba_3 і суміш знову промивали N_2 . Суміш потім перемішували під N_2 протягом 3 годин після чого її розводили EtOAc і H_2O і фільтрували крізь бавовняний фільтр. EtOAc шар промивали 1N водним HCl (x2), розсолом (x2) і сушили над безводним Na_2SO_4 . Суміш фільтрували і розчинник видаляли одержуючи 16,9мг, 0,0501ммоль матеріалу, що очищали за допомогою хроматотрону (1мм платівка, використовуючи як елюент 4:1 гексани/ EtOAc). Одержану захищену проміжну сполуку піддавали відщепленню фенілоксазоліну і дихлорацетилюванню як в синтезі 29 одержуючи 73. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 1,73-1,85 (м, 1H), 1,99-2,11 (м, 1H), 2,20-2,27 (м, 4H), 3,97-4,09 (м, 1H), 4,23-4,67 (м, 3H), 4,95 (д, 1H, $J=3,3$), 6,16 (с, 1H), 7,45 (д, 2H, $J=8,4$), 7,81 (д, 2H, $J=8,4$). НРМС (ECI^+) m/z : 360,0 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{FNO}_3$ 360,0).

Приклад 59: Сполука 74



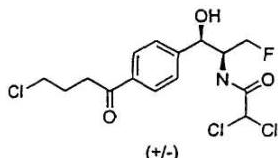
Проміжну карбону кислоту з синтезу 72 дихлорацетилювали як в синтезі 29. Одержану проміжну сполуку (95,8мг, 0,297ммоль) розчиняли в 2мл MeOH , додавали декілька крапель H_2O і потім по краплям до збільшення рН розчину до 7 20% (в/о) водний розчин CS_2CO_3 . Суміш концентрували у вакуумі. Додавали одну краплю Et_3N і 10мл 2-хлороетанолу і суміш перемішували при 135°C протягом 2 годин. Залишковий хлороетанол видаляли у вакуумі і залишок хроматографували. Сполука 74 (13,3мг) була основним продуктом і 75 (9,2мг) неосновним продуктом. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 3,78-3,82 (м, 2H), 4,23-4,68 (м, 5H), 4,97 (д, 1H, $J=3,0$), 6,17 (с, 1H), 7,46 (д, 2H, $J=8,3$), 7,93 (д, 2H, $J=8,3$). НРМС (ECI^+) m/z : 407,9 (розраховано для M+Na^+ $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{FNNaO}_4$ 408,0).

Приклад 60: Сполука 75



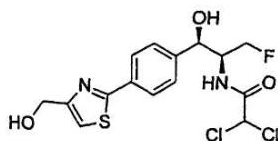
^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 3,83-3,39 (м, 2H), 4,31-4,74 (м, 5H), 5,02 (д, 1H, $J=3,3$), 6,23 (с, 1H), 7,52 (д, 2H, $J=8,4$), 8,02 (д, 2H, $J=8,4$). НРМС (ECI^+) m/z 366,0 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FNO}_5$ 366,0).

Приклад 61: Сполука 76



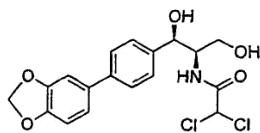
Циклопропільний аналог проміжної сполуки 89 одержували аналогічно конденсуванню Стілла, що використовували для синтезу 89. Кислотне відщеплення фенілоксазолінової групи призводило до HCl -медійованого розкриття циклопропілового кільця. Цей матеріал піддавали зняттю захисту і дихлорацетилюванню одержуючи 76. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 2,10-2,19 (м, 2H), 3,19 (т, 2H, $J=7,1$), 3,66 (т, 2H, $J=6,6$), 4,31-4,74 (м, 3H), 5,03 (д, 1H, $J=3,3$), 6,23 (с, 1H), 7,53 (д, 2H, $J=8,3$), 7,96 (д, 2H, $J=8,3$). НРМС (ECI^+) m/z 381,9 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{FNO}_3$ 382,0).

Приклад 62: Сполука 77



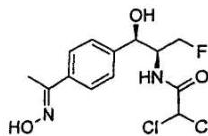
Тіазольне кільце цього аналогу утворювали перетворенням захищеної нітрильної проміжної сполуки у відповідний тіоамід за реакцією з H_2S в піридині. Тіоамід потім реагував з прийнятним захищеним α -галокарбонілом з утворенням заміщеного тіазолу. Зняття захисту і дихлорацетилювання проводили як для інших сполук цього винаходу. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,32-4,75 (м, 5H), 5,01 (д, 1H, $J=3,3$), 6,27 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,51 (д, 2H, $J=8,3$), 7,91 (д, 2H, $J=8,3$). НРМС (ECI^+) m/z 390,9 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ 391,0).

Приклад 63: Сполука 79



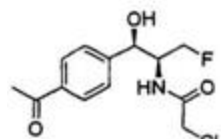
Цю сполуку одержували за Способом А конденсуванню Сузукі з проміжної сполуки, в якій первинну гідроксильну групу не перетворювали у фторид. Зняття захисту і дихлорацетилювання проводили як для інших сполук цього винаходу. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 3,55 (дд, 1H, $J=11,0$, 5,9), 3,77 (дд, 1H, $J=11,0$, 6,5), 4,07-4,11 (м, 1H), 5,02 (д, 1H, $J=3,6$), 5,96 (с, 2H), 6,29 (с, 1H), 6,86 (д, 1H, $J=8,4$), 7,05-7,07 (м, 2H), 7,40-7,50 (м, 4H). НРМС (ECI^+) m/z 395,9 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_5$ 396,0).

Приклад 64: Сполука 80



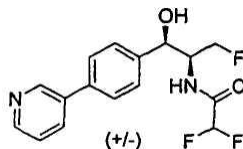
Сполуку 41 (11,5мг, 0,0346ммоль) і гідрохлорид гідроксиламіну (2,8мг, 0,0415ммоль) перемішували в EtOH (3мл) протягом 12 годин і потім кип'ятили протягом ще 12 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і продукт виділяли як окремий ізомер (він не був визначений, ізомер був або цис-, або транс-оксимом). ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 2,21 (с, 3H), 4,26-4,68 (м, 3H), 4,95 (д, 1H, $J=3,9$), 6,27 (с, 1H), 7,39 (д, 2H, $J=8,3$), 7,61 (д, 2H, $J=8,3$).

Приклад 65: Сполука 81



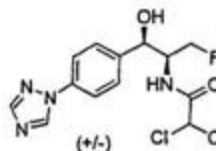
Вільний амін 37 (4,7мг, 0,0224ммоль) розчиняли в MeOH (1мл) і суміш охолоджували до 0°C . Додавали хлорооцтовий ангідрид (5 крапель) і триетиламін (5 крапель) і суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (2:3 EtOAc /гексани) одержуючи 3,3мг (0,011ммоль) продукту. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 2,59 (с, 3H), 3,92-4,03 (м, 2H), 4,29-4,68 (м, 3H), 5,02 (д, 1H, $J=3,3$), 7,53 (д, 2H, $J=8,4$), 7,96 (д, 2H, $J=8,4$).

Приклад 66: Сполука 82



Біарильну проміжну сполуку одержували за Способом А конденсуванню Сузукі використовуючи 22 і прийнятну борну кислоту. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,28-4,68 (м, 3H), 5,00 (д, 1H, $J=4,2$), 6,01 (т, 1H, $J=54$), 7,49-7,60 (м, 3H), 7,66 (д, 2H, $J=8,4$), 8,07-8,11 (м, 1H), 8,50 (дд, 1H, $J=4,8$, 1,5), 8,79-8,79 (м, 1H). НРМС (ECI^+) m/z 322,9 (M-H^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ необхідно 323,1).

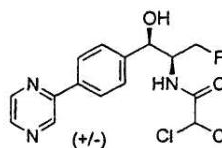
Приклад 67: Сполука 84



Цю сполуку одержували за методиками аналогічними описаним в Схемах 2 і 3, 4-(1,2,4-триазол-1-іл)фенілсериновий аналог 6 синтезували за тими ж самими методиками, що використовувались для одержання 6. Необхідний 4-(1,2,4-триазол-1-іл)бензальдегід одержували як описано в літературі [Tanaka, B., et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 2390-2410]. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,33-4,76 (м, 3H), 5,04 (д, 1H, $J=3,3$), 6,26 (с, 1H), 7,59 (д, 2H,

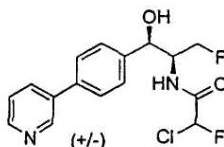
$J=8,6$, 7,78 (д, 2H, $J=8,6$), 8,14 (с, 1H), 9,05 (с, 1H). НРМС (ECI^+) m/z 345,0 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_2$ 345,0).

Приклад 68: Сполука 85



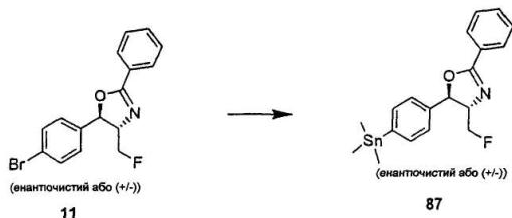
Біарильну проміжну сполуку одержували з боруї кислоти 12 і 2-йодпіразину. Зняття захисту і дихлорацетилювання проводили як в синтезі 29. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,32-4,75 (м, 3H), 5,04 (д, 1H, $J=3,3$), 6,27 (с, 1H), 7,57 (д, 2H, $J=8,4$), 8,05 (д, 2H, $J=8,4$), 8,51 (д, 1H, $J=2,7$), 8,65-8,66 (м, 1H), 9,08 (д, 1H, $J=1,8$). НРМС (ECI^+) m/z 355,8 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ 356,0).

Приклад 69: Сполука 86



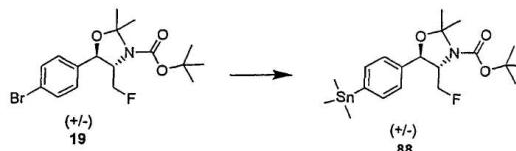
За тією ж самою методикою що і в синтезі 68. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,29-4,73 (м, 3H), 5,01 (ш д, 1H, $J=3,9$), основний діастереомер 6,49 (д, 1H, $J=49,8$), неосновний діастереомер 6,51 (д, 1H, $J=49,8$), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,64-7,67 (м, 2H), 8,06-8,10 (м, 1H), 8,49-8,51 (м, 1H), 8,78-8,79 (м, 1H). НРМС (ECI^+) m/z 338,9 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 339,1).

Приклад 70: Сполука 87



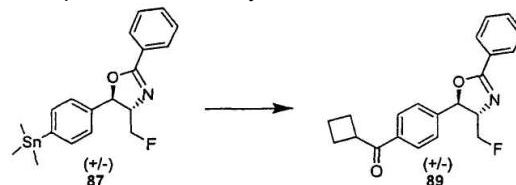
Сполуку 11 (0,496г, 1,48ммоль) розчиняли в безводному бензолі (15мл) під N_2 . Колбу опоряжували зворотнім холодильником і довгою голкою для прикапування через холодильник і розчин обережно промивали сухим N_2 протягом 5 хвилин. Додавали гексаметилдиолово (0,58г, 1,78ммоль) і суміш промивали ще 5 хвилин. Додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,171г, 0,148ммоль) і промивали вміст N_2 . Через 5 хвилин, голку видаляли і ввод N_2 переносили наверх конденсатора. Суміш кип'ялили протягом приблизно 2 годин під N_2 . Протягом реакції, суміш перетворювалась з оранжевої на жовту і на чорну. Розчинник видаляли у вакуумі і продукт очищали за допомогою хроматотрону (сілікагель, 1мм платівка) одержуючи 440мг продукту як прозоре масло. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 0,27 (с, 9H-цей резонанс містить значні сателітні піки, які є наслідком ЯМР-активних ізотопів олова), 4,27-4,41 (м, 1H), 4,59-4,76 (м, 2H), 5,60 (д, 1H, $J=6,9$), 7,33 (д, 2H, $J=8,1$), 7,45-7,31 (м, 5H), 7,99-8,02 (м, 2H).

Приклад 71: Сполука 88

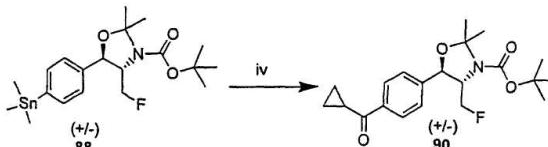


Цю сполуку одержували аналогічно як і 87. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 0,027 (с, 9H, із значними сателітними піками викликаними ЯМР-активністю ізотопів олова), 1,49 (с, 9H), 1,55 (с, 3H), 1,67 (с, 3H), 3,73-3,83 (м, 1H), 4,30-4,49 (м, 2H), 5,06 (д, 2H, $J=7,5$), 7,36-7,51 (м, 4H).

Приклад 72: Сполука 89

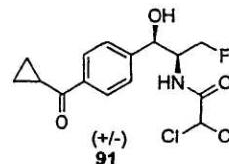


Сполуку 87 (36,5мг, 0,0873ммоль) розчиняли в безводному ТГФ під N_2 . При перемішуванні додавали K_2CO_3 (24мг, 0,16ммоль). Суміш обережно промивали потоком N_2 протягом 5 хвилин. Додавали Et_3N (31мкл, 0,22ммоль) і циклобутанкарбонільхлорид (13мкл, 0,11ммоль) і суміш промивали N_2 протягом 5 хвилин. Додавали $\text{Pd}(\text{dba})_3$, суміш промивали протягом 5хв і потім перемішували під N_2 протягом 3 годин. Суміш розводили EtOAc (25мл) і H_2O (25мл) і фільтрували крізь шар бавовни видаляючи тверді речовини. EtOAc промивали 1N HCl (2x) і розсолом (2x), сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Продукт очищали за допомогою хроматотрону (платівка з сілікагелем, 1мм, 1:4 EtOAc /гексани) одержуючи 16,9мг (0,050ммоль) продукту. НРМС (ECI^+) m/z 338,2 ($\text{M}+\text{H}^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FNO}_2$ необхідно 338,2). Приклад 73: Сполука 90

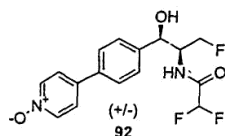


Та ж сама методика як в синтезі 89. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 0,027 (с, 9H, із значними сателітними піками викликаними ЯМР-активністю ізотопів олова), 1,49 (с, 9H), 1,55 (с, 3H), 1,67 (с, 3H), 3,73-3,83 (м, 1H), 4,30-4,49 (м, 2H), 5,06 (д, 2H, $J=7,5$), 7,36-7,51 (м, 4H).

Приклад 74: Сполука 91

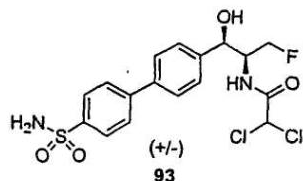


В Сполучі 91 знімали захист короткою обробкою 90 9/1 ТФО/ H_2O . Дихлорацетилювальну групу вводили як в синтезі 29. НРМС (ECI^+) m/z 345,8 (розраховано для M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{FNO}_3$ 346,0).



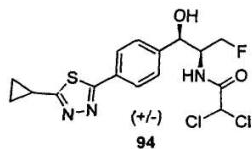
Була використана та ж сама методика, що використовувалась в синтезі 56. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 4,28-4,74 (м, 3H), 5,01 (д, 1H, $J=3,9$), 5,98 (т, 1H, $J=53,8$), 7,55 (д, 2H, $J=8,4$), 7,76 (д, 2H, $J=8,4$), 7,86 (д, 2H, $J=7,1$), 8,35 (д, 2H, $J=7,1$).

Приклад 76: Сполука 93



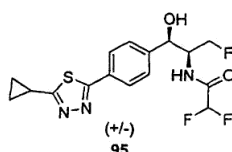
Біарильну проміжну сполуку одержували реакцією 23 і прийнятого бромід; використовуючи конденсування Сузукі А. Зняття захисту і дихлорацетилюванні проводили як описано вище в синтезі 29. НРМС (ECI^+) m/z : 433,0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ необхідно 433,0).

Приклад 77: Сполука 94



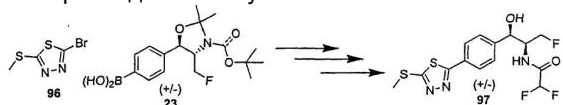
Біарильну проміжну сполуку одержували реакцією 23 з 2-аміно-4-циклопропіл-1,3,4-тіадіазолом (одержували як в синтезі 24) використовуючи конденсування Сузукі Б. Зняття захисту проводили короткою обробкою захищеної біарильної проміжної сполуки 90/10 $\text{TFO}/\text{H}_2\text{O}$ і дихлорацетилювання проводили як в синтезі 29. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 1,12-1,31 (м, 4H), 2,46-2,52 (м, 1H), 4,30-4,75 (м, 3H), 5,02 (д, 1H, $J=3,3$), 6,24 (с, 1H), 7,54 (д, 2H, $J=8,4$), 7,87 (д, 2H, $J=8,4$).

Приклад 78: Сполука 95



Та ж сама методика як в синтезі 94 використовуючи метилдифторацетат замість метилдихлорацетату. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 1,13-1,15 (м, 2H), 1,28-1,32 (м, 2H, 2,47-2,52 (м, 1H), 4,29-4,70 (м, 3H), 5,01 (д, 1H, $J=4,2$); 5,98 (т, 1H, $J=53,7$), 7,54 (д, 2H, $J=8,7$), 7,88 (д, 2H, $J=8,7$). НРМС (ECI^+) m/z : 370,0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ необхідно 370,1).

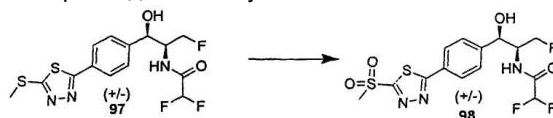
Приклад 79: Сполука 97



Сполуку 96 одержували аналогічно методиці для 24. Сполуку 97 одержували аналогічно методиці для 48. Використовували спосіб Б конденсу-

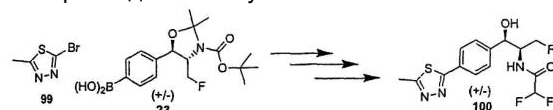
вання Сузукі, після чого проводили зняття захисту і дифторацетилювання. НРМС (ECI^+) m/z : 376,0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ необхідно 376,0)

Приклад 80: Сполука 98



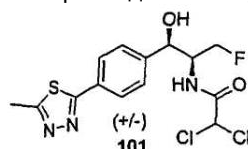
Сполуку 97 (11,1мг або 0,0294ммоль) розчиняли в 5мл CH_2Cl_2 , при перемішуванні при кімнатній температурі. До неї додавали m -CPBA (36мг, 0,147ммоль). Суміш перемішували протягом 23 годин. Піддавали очищенню на хроматотроні (1мм платівка), використовуючи як елюент 80:20 потім 70:30 потім 50:50 гексани/ EtOAc , і не змогли виділити m -CPBA, що залишився. Таким чином, матеріал з хромотрону піддавали ВЕРХ з оберненою фазою $\text{C}-8$, яка давала 8,8мг (0,021ммоль) 98. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 3,52 (с, 3H), 4,34-4,72 (м, 3H), 5,05 (д, 1H, $J=3,6$), 5,97 (т, 1H, $J=53,9$), 7,61 (д, 2H, $J=7,61$), 8,05(д, 2H, $J=8,1$).

Приклад 81: Сполука 100



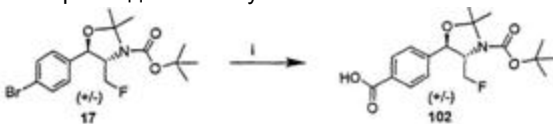
Сполуку 99 одержували аналогічно методиці для 24 і 100 одержували аналогічно методиці для 48. Використовували спосіб Б конденсування Сузукі після чого проводили зняття захисту і дифторацетилювання. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 2,80 (с, 3H), 4,30-4,70 (м, 3H), 5,01 (д, 1H, $J=3,6$), 5,98 (т, 1H, $J=53,9$), 7,55 (д, 2H, $J=8,4$), 7,91 (д, 2H, $J=8,3$).

Приклад 82: Сполука 101



Сполуку 101 одержували використовуючи ту ж саму методику, що і в синтезі 100, аде метилдихлорацетат використовували замість метилдифторацетату. ^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): δ 2,79 (с, 3H), 4,31-4,75 (м, 3H), 5,03 (д, 1H, $J=3,0$), 6,24 (с, 1H), 7,55 (д, 2H, $J=8,4$), 7,89 (д, 2H, $J=8,4$).

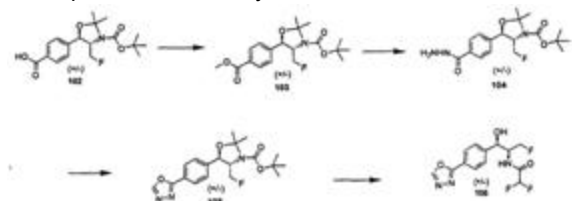
Приклад 83: Сполука 102



Сполуку 17 (100мг, 0,258ммоль) переносили в суху круглодонну колбу споряджену мішалкою. У колбу завантажували 5мл сухого ТГФ і вміст охолоджували до -78°C під N_2 . При швидкому перемішуванні, додавали n -BuLi (1,30м в гексанах, 0,322ммоль, 0,248мл), що давало прозорий коричнево/жовтий розчин. Суміш перемішували протягом ще 10 хвилин. Надлишок CO_2 , одержаний шляхом сублімації сухого льоду, пропускали крізь висушувальну пробірку споряджену Дріеріте і барботували безпосередньо в -78°C суміш, споряджену вентиляційною голкою в мембрані для попере-

дження збільшення тиску CO₂. Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували ще 30 хвилин, після чого одержували чистий розчин і ТШХ показала утворення продукту. Суміш гасили додаючи 10% (о/в) водний NH₄Cl (5 крапель), одержуючи жовту мутну суспензію. Суміш концентрували у вакуумі і ресуспендували в EtOAc (50мл) і достатній кількості 10% водної лимонної кислоти для одержання біфазної суміші, що має pH 2,5. Шари розділяли і EtOAc шар промивали розсолем (1x10мл). Суміш сушили над Na₂SO₄, фільтрували і випарювали одержуючи 105мг жовтого масла. Продукт виділяли за допомогою хроматотрону (1мм платівка використовуючи як елюент 4:1 гексани/EtOAc до 65:35 гексани/EtOAc і 1:1 гексани/EtOAc до 2% MeOH в CH₂Cl₂ до 5% MeOH в CH₂Cl₂ і, на кінець, 10% MeOH в CH₂Cl₂, до якого додавали декілька крапель оцтової кислоти). Прийнятні фракції об'єднували, розводили толуолом і випарювали одержуючи 67,5мг (0,191ммоль) 102. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 1,49 (с, 9H), 1,57 (с, 3H), 1,69 (с, 3H), 3,77-3,90 (м, 1H), 4,39-4,57 (м, 1H), 4,90-5,10 (ш с, 1H), 5,18 (д, 1H, J=7,2), 7,56 (д, 2H, J=8,1), 8,04 (д, 2H, J=8,1). НРМС (ЕСІ) m/z 352 (M-H⁺ C₁₈H₂₃FN₃O₅ необхідно 352).

Приклад 84: Сполука 106



Сполуку 102 (106мг, 0,299ммоль) розчиняли в EtOAc і по краплям до стійкого світло-жовтого кольору додавали діазометан, одержаний використовуючи набір для діазометану Aldrich Chemical Company. Надлишок діазометану залишали випаровуватись протягом ночі у витяжній шафі, що добре вентильована, і EtOAc розчин концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в Et₂O і промивали водним NaHCO₃ і потім розсолем. Шари розділяли і органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували одержуючи 0,087г (0,24ммоль, 79%) метилового естеру 103, який використовували без подальшого очищення або характеризування.

Сполуку 103 (0,037г, 0,136ммоль) розчиняли в 1мл EtOH. До неї додавали гідрозингідрат (0,007г, 0,177ммоль). Суміш кип'ятили протягом 12 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і продукт очищали за допомогою хроматотрону (1мм платівка, 10% MeOH в CH₂Cl₂). Сполуку 104 виділяли (40,0мг, 0,109ммоль) й використовували без подальшого характеризування. НРМС (ЕСІ) m/z 366 (M-H⁺ C₁₈H₂₅FN₃O₄ необхідно 366).

Сполуку 104 (0,050г, 0,133ммоль) розчиняли в 5мл триетилортоформіату і перемішували при 120°C протягом 24 годин. Суміш випарювали одержуючи 26мг неочищеного 105, який використовували без подальшого характеризування або очищення.

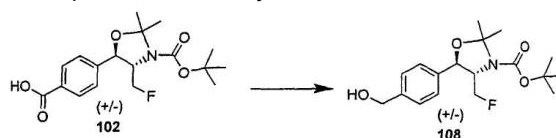
Сполуку 105 (0,0051г, 0,014ммоль) перемішували при кімнатній температурі 10мл 9:1 ТФО/Н₂O протягом 10 хвилин. Суміш концентрували у ваку-

умі, розчиняли три рази в суміші MeOH/толуол, розчинники випарювали кожен раз і сушили до постійної ваги одержуючи 0,5мг незахищеного матеріалу. Залишок розчиняли в 1мл MeOH у відкритому контейнері і додавали 5 крапель метил дифторацетату і 15 крапель Et₃N. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Через 12 годин, ТШХ показала один продукт. Суміш концентрували у вакуумі і продукт виділяли за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 20:1 CH₂Cl₂/CH₃OH одержуючи 2,3мг 106. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 4,31-4,74 (м, 3H), 5,04 (д, 1H, J=3,9), 5,96 (т, 1H, J=53,9), 7,61 (д, 2H, J=8,4), 8,05 (д, 2H, J=8,4), 8,99 (д, 1H). НРМС (ЕСІ) m/z 314 (M-H⁺ C₁₃H₁₁F₃N₃O₃ необхідно 314).



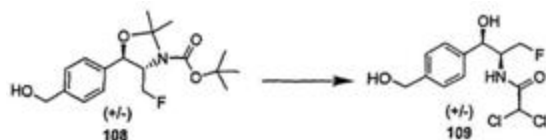
Сполуку 107 одержували аналогічним способом з 106 використовуючи метилдихлорацетат замість метилдифторацетату. ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 4,32-4,80 (м, 3H), 5,06 (д, 1H, J=3,0), 6,23 (с, 1H), 7,62 (д, 2H, J=8,4), 8,03 (д, 2H, J=8,4), 8,98 (с, 1H). НРМС (ЕСІ) m/z 346 (M-H⁺ C₁₃H₁₁Cl₂FN₃O₃ необхідно 346).

Приклад 86: Сполука 108



Сполуку 102 (32,7мг, 0,0925ммоль) розчиняли в EtOAc (8мл) і охолоджували при перемішуванні до 0°C. Додавали пентафторфенол (17мг, 0,093ммоль). Після розчинення всіх твердих речовин, додавали DCC (19мг, 0,093ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 1,25 годин. Суміш випарювали до однієї чверті оригінального об'єму, після цього утворювався осад DCU. DCU видаляли фільтруванням і пентафторфеноловий естер виділяли упарюванням. Залишок розчиняли в 4мл MeOH і охолоджували до 0°C при перемішуванні. Порціями додавали NaBH₄ (18мг, 0,46ммоль). Після припинення виділення газу, суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 2 години, надлишок NaBH₄ гасили додаючи 4 краплі оцтової HOAc. Суміш випарювали до суха і залишок розділяли між 1N вод. HCl і EtOAc. EtOAc відокремлювали і промивали 1N водним HCl (2x15мл), насиченим водним NaHCO₃ (2x10мл) і потім розсолем (1x25мл). EtOAc шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і випарювали одержуючи 50мг жовтого масла. Очищення на хроматотроні (1мм платівка, використовуючи як елюент 5% EtOAc в гексанах до 10% EtOAc в гексанах) давало 108 (10,3мг, 0,030ммоль). ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 1,49 (с, 9H), 1,57 (с, 3H), 1,68 (с, 3H), 3,75-3,89 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 4,39-4,58 (м, 1H), 4,90-5,05 (ш с, 1H), 5,19 (д, 1H, J=7,2), 7,57 (д, 2H, J=8,3), 8,04 (д, 2H, J=8,3).

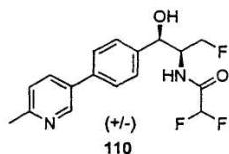
Приклад 87: Сполука 109



Сполуку 108 (10мг, 0,30ммоль) розчиняли в 5мл 9:1 ТФО/Н₂O і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш потім концентрували у вакуумі одержуючи приблизно 9мг незахищеного матеріалу як ТФО сіль. ¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 3,54-3,68 (м, 1Н), 3,91 (с, 2Н), 4,24-4,67 (м, 2Н), 4,90 (д, 1Н, перекривається розчинником), 7,57 (д, 2Н, J=8,4), 8,07 (д, 2Н, J=8,4).

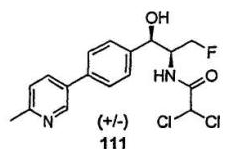
9мг матеріалу (0,03ммоль) розчиняли в 2мл MeOH у відкритому контейнері. До нього додавали 15 крапель Et₃N і 15 крапель метилдихлорацетату. Суміш перемішували протягом 56 годин при кімнатній температурі. До кінця реакції розчинник повністю випаровується. Залишок переносили на хроматотрон (1мм платівка, використовуючи як елюент 2% MeOH в CH₂Cl₂ до 4% MeOH в CH₂Cl₂, одержуючи 7,5мг 109. ¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 3,88 (с, 2Н), 4,28-4,73 (м, 3Н), 5,02 (д, 1Н, J=3,3), 6,22 (с, 1Н), 7,51 (д, 2Н, J=8,4), 7,97 (д, 2Н, J=8,4).

Приклад 88: Сполука 110



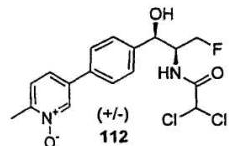
Одержували аналогічно методиці для інших піридин-вмісних біарильних сполук показаних тут. ¹Н ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 2,54 (с, 3Н), 4,30-4,68 (м, 3Н), 4,99 (д, J=3,3), 5,98 (т, 1Н, J=40,5), 7,35 (д, 1Н, J=6,0), 7,49 (д, 2Н, J=6,2), 7,61 (д, 2Н, J=6,2), 7,95 (дд, 1Н, J=6,0, 1,7), 8,61 (д, 1Н, J=1,7). НРМС (ЕСІ⁺) m/z 336,9 (M-H⁺ C₁₇H₁₆F₃N₂O₂ необхідно 337,1).

Приклад 89: Сполука 111



Одержували аналогічно методиці для інших піридин-вмісних біарильних сполук. ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 2,56 (с, 3Н), 4,30-4,74 (м, 3Н), 5,01 (д, 1Н, J=3,9), 6,27 (с, 1Н), 7,36 (д, 1Н, J=8,1), 7,56 (д, 2Н, J=8,4), 7,61 (д, 2Н, J=8,4), 7,96 (1Н, дд, J=8,1, 2,3), 8,62 (д, 1Н, J=2,31).

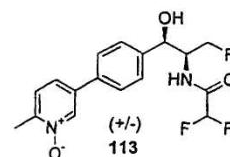
Приклад 90: Сполука 112



Сполуку 111 (0,0185г, 0,0499ммоль) розчиняли в 10мл CH₂Cl₂ при 0°C. До неї додавали m-CPBA (0,246г, 0,0997ммоль). Суміш перемішували до розтавання льоду в бані і суміш нагрівалася до кімнатної температури, приблизно 12 годин. Суміш концентрували у вакуумі і 112 виділяли за допомогою препаративної платівкової хроматографії на

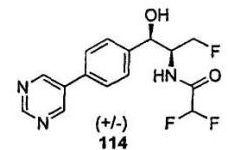
силикагелі (15% MeOH в CH₂Cl₂) після чого на шарі силикагелю (3% MeOH в CH₂Cl₂). НРМС (ЕСІ⁺) m/z 385 (M-H⁺ C₁₇H₁₆Cl₂FN₂O₃ необхідно 385,1).

Приклад 91: Сполука 113



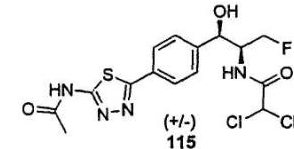
Сполуку 113 синтезували з сполуки 110 тим же самим чином що і 112, яку синтезували з 111. НРМС (ЕСІ⁺) m/z 353 (M-H⁺ C₁₇H₁₆Cl₂FN₂O₃ необхідно 353,1).

Приклад 92: Сполука 114



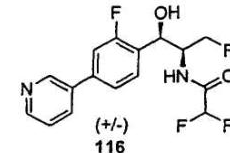
Цю сполуку одержували аналогічно як і інші біарили. НРМС (ЕСІ⁺) m/z 324 (M-H⁺ C₁₅H₁₃F₃N₃O₂ необхідно 324,1).

Приклад 93: Сполука 115

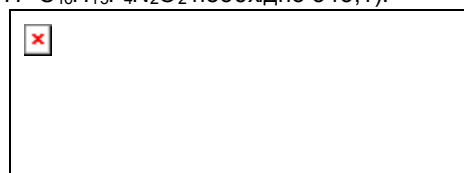


Одержували тим же самим чином як і сполуку 48. Необхідний арилбромід одержували в дві стадії з 2-аміно-1,3,4-тіадіазолу шляхом бромовання Br₂ з наступним ацетилюванням. НРМС (ЕСІ⁺) m/z 419 (M-H⁺ C₁₅H₁₄Cl₂FN₄S необхідно 419,0).

Приклад 94: Сполука 116

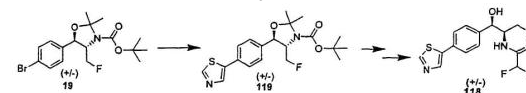


Сполуку 116 синтезували як показано на Схемах 2 і 3. Фенілсериновий аналог одержували шляхом конденсування 4-бром-2-фторбензальдегіду з гліцину. Використовували спосіб Б конденсування Сузукі для конденсування проміжного броміду з м-піридинборною кислотою. Зняття захисту і дифторацетилювання проводили як описано тут раніше. НРМС (ЕСІ⁺) m/z 343 (M-H⁺ C₁₆H₁₅F₄N₂O₂ необхідно 343,1).



Та ж сама методика що використовувалась для синтезу 116. НРМС (ЕСІ⁺) m/z 375 (M-H⁺ C₁₆H₁₅F₄N₂O₂ необхідно 375,1).

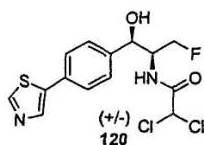
Приклад 96: Сполука 118



Сполуку 19 (100мг, 0,258ммоль), ацетат калію (38мг, 0,386ммоль) і 2мл N,N'-диметилацетаміду (DMAC) об'єднували в скляній пробірці під тиском. Через шприц додавали тіазол (112мг, 1,31ммоль) і шприць промивали ще 1мл DMAC, який додавали у пробірку. Суміш перемішували при кімнатній температурі і промивали N₂ протягом 10 хвилин. Додавали Pd(PPh₃)₄ (15мг, 0,013ммоль), суміш промивали N₂ протягом 5 хвилин, пробірку закривали і нагрівали до 150°C за щитом і витримували при цій температурі протягом 12 годин. Суміш ставала темно-коричневою. Після охолодження до кімнатної температури, вміст пробірки фільтрували крізь шар Целіту і фільтрат випарювали до суха. Залишок розчиняли в 40мл 3:1 EtOAc/гексани і промивали H₂O (2x15мл) і розсоллом (2x15мл) і потім сушили над безводним Na₂SO₄. Сухий органічний шар фільтрували для видалення висушуючого агента і концентрували у вакуумі одержуючи 109мг коричневого масла. Сполуку 119 очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи як елюент 80:20 до 50:50 гексани/EtOAc (54мг, 0,14ммоль). НРМС (ЕСІ⁺) m/z: 393,1 (M+H⁺ C₂₀H₂₆FN₂O₃S необхідно 393,2).

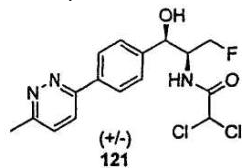
Всю сполуку 119 розчиняли в 9:1 (o/o) ТФО/H₂O (7,5мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш потім концентрували у вакуумі і залишок двічі розчиняли в суміші толуолу і метанолу, розчинники кожен раз випарювали. Частину продукту (9,7мг, 0,027ммоль) розчиняли в 2мл MeOH і додавали 10 крапель Et₃N і 12 крапель метилдифторацетату. Суміш залишали відкритою на повітрі і швидко перемішували протягом 16 годин. Суміш випарювали до суха і залишок очищали за допомогою хроматотрону (1мм платівка) використовуючи як елюент 3% MeOH в CH₂Cl₂ одержуючи 118 (6,0мг, 0,018ммоль). ¹H ЯМР (300МГц, CD₃OD): δ 4,27-4,69 (м, 3H), 4,97 (д, 1H, J=4,2), 5,99 (т, 1H, J=53,9), 7,47 (д, 2H, J=8,3), 7,65 (д, 2H, J=8,3), 8,16 (с, 1H), 8,94 (с, 1H). НРМС (ЕСІ⁺) m/z: 331,1 (M+H⁺ C₁₄H₁₄F₃N₂O₂S необхідно 331,1).

Приклад 97: Сполука 120



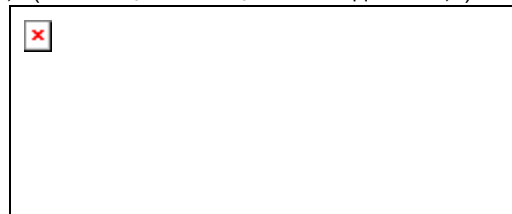
Сполуку 120 одержували за способом аналогічним тому, що використовується для одержання 118 використовуючи дихлорацетилювання замість дифторацетилювання. НРМС (ЕСІ⁺) m/z: 363,0 (M+H⁺ C₁₄H₁₄Cl₂FN₂O₂S необхідно 363,0).

Приклад 98: Сполука 121



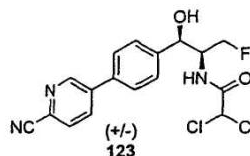
Захищену біарильну проміжну сполуку синтезували за допомогою Способу Б конденсування Сузукі з 23 і 3-хлоро-6-метилпіридазину. Зняття захисту і дихлорацетилювання проводили як для інших сполук цього винаходу. НРМС (ЕСІ⁺) m/z:

372,0 (M+H⁺ C₁₆H₁₇Cl₂FN₃O₂ необхідно 372,1).



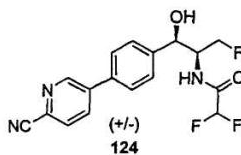
Одержували аналогічно методиці для 121. НРМС (ЕСІ⁺) m/z: 340,1 (M+H⁺ C₁₆H₁₇F₃N₃O₂ необхідно 340,1).

Приклад 100: Сполука 123



Захищену біарильну проміжну сполуку одержували за допомогою Способу Б конденсування Сузукі з борної кислоти 23 і прийнятного арилброміду. Цю проміжну сполуку потім піддавали зняттю захисту шляхом короткої обробки 9:1 (o/o) ТФО/H₂O і дихлорацетилюванню як описано для 29. НРМС (ЕСІ⁺) m/z: 380,0 (M+H⁺ C₁₇H₁₃Cl₂FN₃O₂ необхідно 380,0).

Приклад 101: Сполука 124

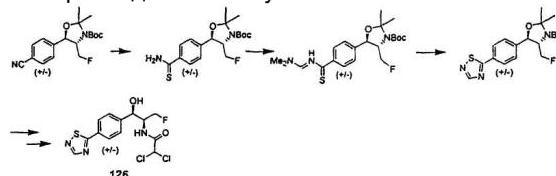


Одержували аналогічно методиці для 123. Дифторацетилювання проводили як для інших сполук цього винаходу. НРМС (ЕСІ⁺) m/z: 348,0 (M+H⁺ C₁₇H₁₃F₃N₃O₂ необхідно 348,1).



Біарильну проміжну сполуку одержували з борної кислоти 23 використовуючи конденсування Сузукі. НРМС (ЕСІ⁺) m/z: 392,0 (M+H⁺ C₁₅H₁₃Cl₃FN₃O₂ необхідно 392,0).

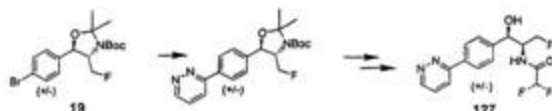
Приклад 103: Сполука 126



Вихідний нітрil одержували з 35 аналогічно одержанню проміжної бромсполуки 19. Обробка Ph₂P(S)SH давала тіобензамід, який перетворювали у тіобензамідинову проміжну сполуку використовуючи реакцію з диметилформаміддиметилацеталем. Циклізація гідроксиламін-О-сульфоновою кислотою в метанол/піридин давала біарильну проміжну сполуку. НРМС (ЕСІ⁺) m/z: 364,0 (M+H⁺ C₁₃H₁₂Cl₂FN₃O₂S необхідно 364,0)

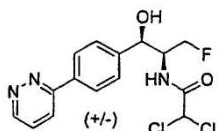
Приклад 104: Сполука 127

69



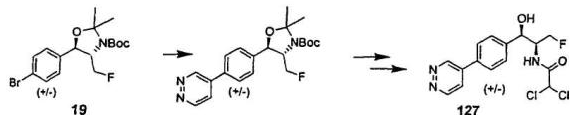
Феніллітієву проміжну сполуку одержували шляхом обробки проміжної сполуки 19 н-бутиллітієм в ТГФ при -78°C . Проміжна сполука реагувала з піридазином і суміш одержаних 2- і 3-позиційних адуктів окиснювали DDQ. Бажаний 3-піридазильний регіоізомер виділяли хроматографічно. НРМС (ECI^+) m/z 326,0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ необхідно 326,0)

Приклад 105: Сполука 128



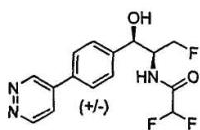
Сполуку 128 синтезували використовуючи методику Прикладу 104. НРМС (ECI^+) m/z 358,0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ необхідно 358,0)

Приклад 106: Сполука 129



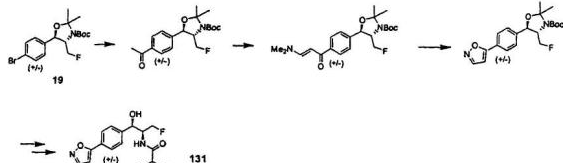
Використовували методику, що описана в Прикладі 104. НРМС (ECI^+) m/z 358,0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ необхідно 358,0)

Приклад 107: Сполука 130



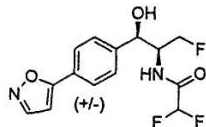
Використовували методику, що описана в Прикладі 104. НРМС (ECI^+) m/z 326,0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ необхідно 326,0)

Приклад 108: Сполука 131



Феніллітієва проміжна сполука реагувала з N-метокси-N-метилацетамідом і одержаний ацетофенон реагував з диметилформаміддиметилатацем і гідроксиламін-О-сульфоною кислотою в метанолі в присутності піридину даючи ізоксазол. НРМС (ECI^+) m/z 347,0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ необхідно 347,0)

Приклад 109: Сполука 132

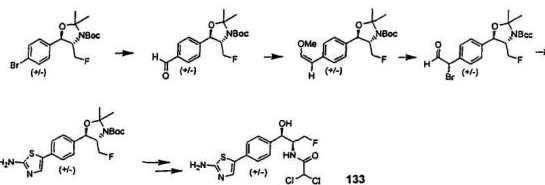


Сполуку 132 синтезували використовуючи методику Прикладу 108. НРМС (ECI^+) m/z 315,0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ необхідно 315,0).

Приклад 110: Сполука 133

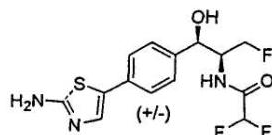
78026

70

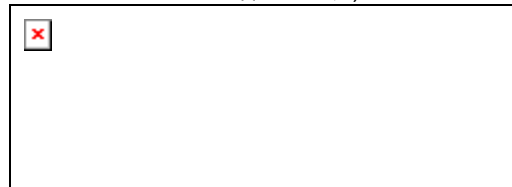


Феніллітієва проміжна сполука реагувала з диметилформамідом даючи формільну проміжну сполуку, яка потім реагувала з ілідом одержаним з бромиду метоксиметилтрифенілфосфонію. Одержаний енольний етер бромували бромом одержуючи бромальдегід. Циклізація тіосечовиною давала амінотіазол. НРМС (ECI^+) m/z 378,0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ необхідно 378,0)

Приклад 111: Сполука 134

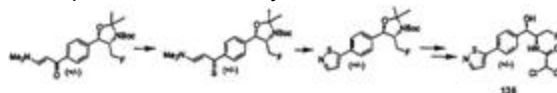


Сполуку 134 синтезували використовуючи методику Прикладу 110. НРМС (ECI^+) m/z 346,0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ необхідно 346,0)



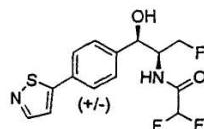
Сполуку 135 синтезували використовуючи методику Прикладу 108. НРМС (ECI^+) m/z 331,0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ необхідно 331,0)

Приклад 113: Сполука 136



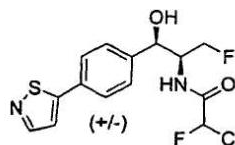
Вихідний матеріал з Прикладу 108 реагував з реагентом Лавессона і продукт циклізували у біарильну проміжну сполуку використовуючи гідроксиламін-О-сульфоною кислоту в метанолі в присутності піридину. НРМС (ECI^+) m/z 363,0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ необхідно 363,0)

Приклад 114: Сполука 137



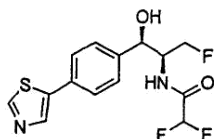
Сполуку 137 синтезували використовуючи методику Прикладу 113. НРМС (ECI^+) m/z 331,0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ необхідно 331,0)

Приклад 115: Сполука 138 (суміш діастереомерів)



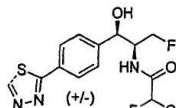
Сполуку 138 синтезували використовуючи методику Прикладу 113. НРМС (ECI^+) m/z 347,0 ($\text{M}-\text{H}^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ необхідно 347,0)

Приклад 116: Сполука 139



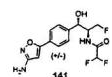
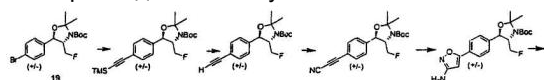
Сполуку 139 синтезували використовуючи методику Прикладу 96 виходячи з бажаного енантіомеру проміжної сполуки 19. НРМС (ECI^+) m/z : 331,0 (M-H^+ $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ необхідно 331,0)

Приклад 117: Сполука 140 (суміш діастереомерів)

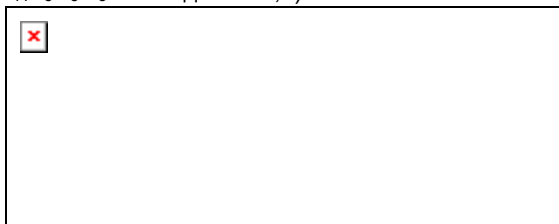


Сполуку 140 синтезували використовуючи методику Прикладу 41. НРМС (ECI^+) m/z : 348,0 (M-H^+ $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ необхідно 348,0)

Приклад 118: Сполука 141

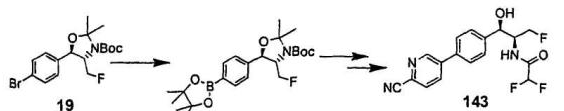


Проміжна сполука 19 реагувала з триметилсилацетиленом в присутності йодиду міді і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Продукт десиліювали обробкою карбонатом калію в метанолі. Ціаноацетиленову проміжну сполуку одержували реакції ацетилену з н-бутиллітієм, яка потім реагувала з тозилціанідом. Циклізацію у 3-аміноізоксазол проводили шляхом обробки ціаноацетилену з гідроксиламіном в етанолі. НРМС (ECI^+) m/z : 330,0 (M-H^+ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ необхідно 330,0)



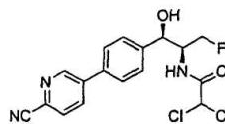
Сполуку 142 синтезували використовуючи методику Прикладу 118. НРМС (ECI^+) m/z : 362,0 (M-H^+ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3$ необхідно 362,0)

Приклад 120: Сполука 143



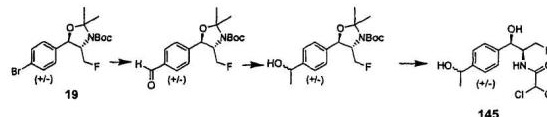
Бажаний енантіомер проміжної сполуки 19 реагував з біс(пінаколато)дибором в присутності дихлориду 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценпаладію (II) дихлорметан. Пінаколборановий естер конденсували з 5-бром-2-ціанопіридином використовуючи реакцію Сузукі. НРМС (ECI^+) m/z : 350,0 (M-H^+ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ необхідно 350,0)

Приклад 121: Сполука 144



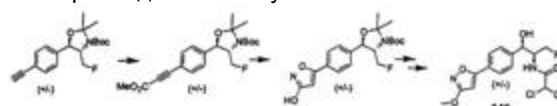
Сполуку 144 синтезували використовуючи методику Прикладу 120. НРМС (ECI^+) m/z : 382,0 (M-H^+ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ необхідно 382,0)

Приклад 122: Сполука 145 (Суміш діастереомерів)



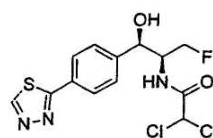
Проміжна сполука 19 реагувала з н-бутиллітієм і потім з диметилформамідом. Формільна проміжна сполука реагувала з метилмагнійбромідом даючи бензиловий спирт як суміш діастереомерів. НРМС (ECI^+) m/z : 324,0 (M-H^+ $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{FNO}_3$ необхідно 324,0)

Приклад 123: Сполука 146



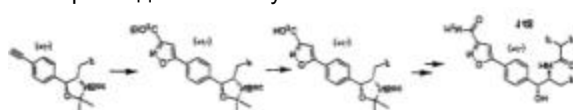
Вихідний ацетилен, одержували як описано в Прикладі 118, реагував з н-бутиллітієм після чого додавали діоксид вуглецю і одержану кислоту естерифікували діазометаном в етилацетат/діетиловий етер. 3-гідроксиізоксазол одержували за допомогою реакції естеру з гідроксиламіном і потім метилювали діазометаном в етилацетат/діетиловий етер. НРМС (ECI^+) m/z : 377,0 (M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4$ необхідно 377,0)

Приклад 124: Сполука 147



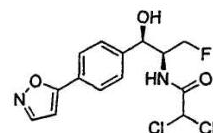
Сполуку 147 синтезували за методикою Прикладу 120 використовуючи 2-бром-1,3,4-тіадіазол в конденсуванні Сузукі. НРМС (ECI^+) m/z : 364,0 (M-H^+ $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ необхідно 364,0)

Приклад 125: Сполука 148



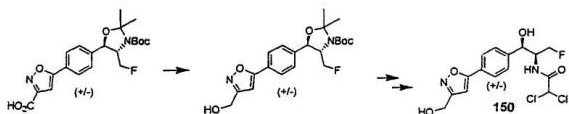
Вихідний ацетилен одержували як описано в Прикладі 118. 3-Карбоетоксиізоксазолну проміжну сполуку одержували циклоприєднанням нітрилоксида одержаного in situ з етилнітроацетату, дит-бутилдикарбонату і 4-диметиламінопіридину. Амід одержували з 3-карбоетоксиізоксазолною проміжної сполуки шляхом гідролізу до кислоти, перетворення у ацилхлорид і реакції з аміаком. НРМС (ECI^+) m/z : 358,0 (M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ необхідно 358,0)

Приклад 126: Сполука 149



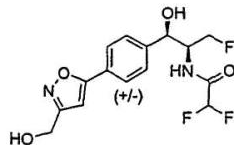
Сполуку 149 синтезували використовуючи методику Прикладу 108 починаючи з бажаного енантіомеру проміжної сполуки 19. НРМС (ECI^+) m/z : 347,0 (M-H^+ $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$ необхідно 347,0)

Приклад 127: Сполука 150



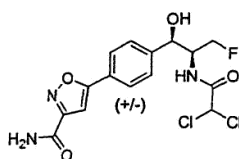
3-карбоксиізоксазолну проміжну сполуку одержували як описано в Прикладі 125 перетворюючи в хлоридкислоти використовуючи реагент Вільсмерса в диметилформаміді. Неочищений продукт відновлювали до 3-гідроксиметилізоксазолної проміжної сполуки тетрабутиламонію боргідрід в ТГФ. НРМС (ECI^+) m/z : 377,0 (M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4$ необхідно 377,0)

Приклад 128: Сполука 151



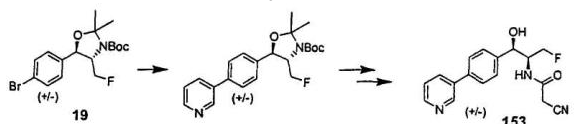
Сполуку 151 синтезували використовуючи методику Прикладу 127. НРМС (ECI^+) m/z : 345,0 (M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ необхідно 345,0)

Приклад 129: Сполука 152



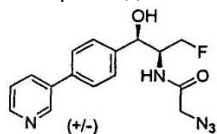
Сполуку 152 синтезували використовуючи методику Прикладу 125. НРМС (ECI^+) m/z : 390,0 (M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_4$ необхідно 390,0)

Приклад 130: Сполука 153



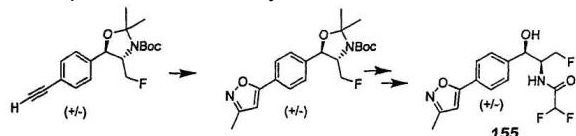
Сполуку 153 синтезували використовуючи методику Прикладу 40. EDC/НОВТ використовували для ацилювання амінопроміжної сполуки ціанооцтовою кислотою. НРМС (ECI^+) m/z : 314,0 (M-H^+ $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$ необхідно 314,0)

Приклад 131: Сполука 154



Сполуку 154 синтезували використовуючи методику Прикладу 130. НРМС (ECI^+) m/z : 330,0 (M-H^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_2$ необхідно 330,0)

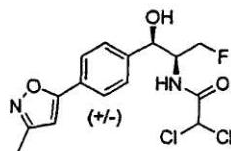
Приклад 132: Сполука 155



Вихідний ацетилен одержували як описано в Прикладі 118. 3-метилізоксазолну проміжну спо-

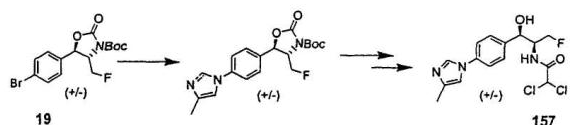
луку одержували циклоприєднанням нітрилоксида одержаного *in situ* з нітроетану, ди-*t*-бутилдікарбонату і 4-диметиламінопіридину. НРМС (ECI^+) m/z : 329,0 (M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ необхідно 329,0)

Приклад 133: Сполука 156



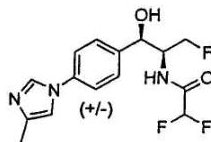
Сполуку 156 синтезували використовуючи методику Прикладу 132. НРМС (ECI^+) m/z : 361,0 (M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$ необхідно 361,0)

Приклад 134: Сполука 157



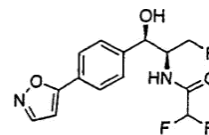
Проміжна сполука 19 реагувала з 4-метилімідазолом в киплячому диметилформаміді в присутності порошку міді. НРМС (ECI^+) m/z : 3460,0 (M-H^+ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ необхідно 346,0)

Приклад 135: Сполука 158



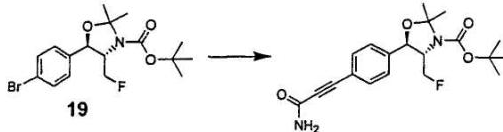
Сполуку 158 синтезували використовуючи методику Прикладу 134. НРМС (ECI^+) m/z : 328,0 (M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ необхідно 328,0)

Приклад 136: Сполука 159

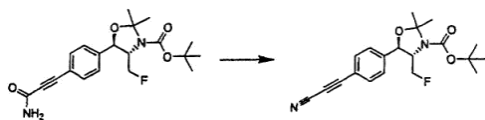


Сполуку 159 синтезували використовуючи методику Прикладу 126. НРМС (ECI^+) m/z : 315,0 (M-H^+ $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ необхідно 315,0)

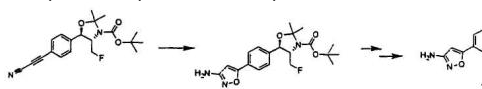
Приклад 137: Сполука 160



Суміш бажаного енантіомеру проміжної сполуки 19 (1г, 2,5ммоль), карбонату калію (712мг, 5ммоль) і пропіоламід (1,07г, 15ммоль) в *N,N*-диметилацетаміді (4мл) перемішували при кімнатній температурі і промивали N_2 протягом 10 хвилин. Додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15мг, 0,013ммоль) і суміш промивали N_2 ще протягом 5 хвилин. Одержану суміш перемішували при 100°C протягом 9 годин. Після охолодження до кімнатної температури, неочищений залишок піддавали хроматографії на силікагелі одержуючи конденсований продукт (601мг). ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 1,49 (с, 9H), 1,59 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 3,75-3,90 (м, 1H), 4,35-4,60 (м, 2H), 5,15 (д, 1H, $J=7,5$), 5,65 (с, 1H), 5,85 (с, 1H), 7,45 (д, 2H, $J=8,4$), і 7,55 (д, 2H, $J=8,4$).

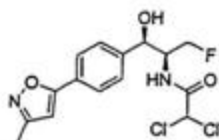


До диметилформаміду (2мл) повільно додавали тіонілхлорид (2мл) при 0°C і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 30хв. Розчин потім канюлювали до розчину пропіоламідної проміжної сполуки (600мг) в ДМФА (4мл) при 0°C. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30хв, суміш виливали в лід/вода (50мл). рН доводили до 7 використовуючи насичений бікарбонат натрію. Розчин екстрагували три рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію і очищали за допомогою колонкової хроматографії одержуючи пропіолонітрильну проміжну сполуку (326мг). ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 1,49 (с, 9H), 1,59 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 3,75-3,90 (м, 1H), 4,35-4,60 (м, 2H), 5,15 (д, 1H, $J=7,5$), 7,49 (д, 2H, $J=8,4$), і 7,63 (д, 2H, $J=8,4$).



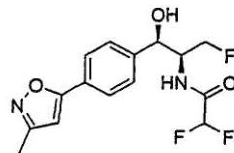
До розчину гідроксиду натрію (206мг, 7ек.) у воді (2мл), додавали гідрохлорид гідроксиламіну (256мг, 5ек.). Розчин додавали пропіолонітрильній проміжній сполуці (263мг) розчиненій в етанолі (7мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Додавали етилацетат, органічний шар розділяли, промивали водою і сушили безводним сульфатом натрію. Неочищений матеріал очищали за допомогою колонкової хроматографії одержуючи захищений 3-аміноізоксазол, який потім розчиняли в ТГФ (6мл) і 4N HCl (6мл), і перемішували при 80°C протягом 2,5 годин. Реакційну суміш випарювали до суха при пониженому тиску. Залишок двічі випарювали з метанолу і сушили протягом ночі у вакуумі. До неочищеного матеріалу розчиненому в метанолі (2мл) додавали триетиламін (2мл), після чого метилдихлорацетат (1мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24г. Розчинник випарювали і суміш очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії одержуючи сполуку 160 (167мг). ^1H ЯМР (300МГц, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$): δ 4,35-4,70 (м, 3H), 5,05 (м, 1H), 5,85 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 7,44 (д, 2H, $J=8,1$), і 7,65 (д, 2H, $J=8,1$). НРМС (ECI^+) m/z 362,0 (M-H^+ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3$ необхідно 362,0)

Приклад 138: Сполука 161



Сполуку 161 синтезували використовуючи методику Прикладу 132 виходячи з бажаного енантіомеру проміжної сполуки 19. НРМС (ECI^+) m/z 361,0 (M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$ необхідно 361,0)

Приклад 139: Сполука 162



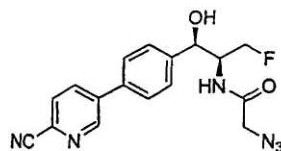
Сполуку 162 синтезували використовуючи методику Прикладу 138. НРМС (ECI^+) m/z 329,0 (M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ необхідно 329,0)

Приклад 140: Сполука 163



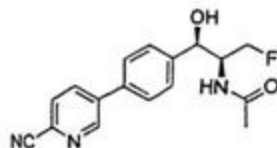
Сполуку 163 синтезували використовуючи методику Прикладу 120. Дициклогексилкарбодіімід використовували для ацилювання амінопроміжної сполуки ціанооцтовою кислотою. НРМС (ECI^+) m/z 339,0 (M-H^+ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$ необхідно 339,0)

Приклад 141: Сполука 164



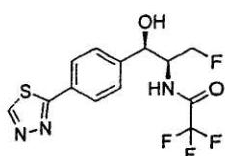
Сполуку 164 синтезували використовуючи методику Прикладу 120. Дициклогексилкарбодіімід використовували для ацилювання амінопроміжної сполуки азидооцтовою кислотою. НРМС (ECI^+) m/z 355,0 (M-H^+ $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_6\text{O}_2$ необхідно 355,0)

Приклад 142: Сполука 165



Сполуку 165 синтезували використовуючи методику Прикладу 120. Амінопроміжну сполуку ацилювали оцтовим ангідридом. НРМС (ECI^+) m/z 314,0 (M-H^+ $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$ необхідно 314,0)

Приклад 143: Сполука 166



Сполуку 166 синтезували використовуючи методику Прикладу 120. НРМС (ECI^+) m/z 350,0 (M-H^+ $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ необхідно 350,0)

Приклад 144: Сполука 167

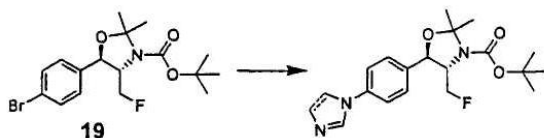


Сполуку 167 синтезували використовуючи методику Прикладу 120. Дициклогексилкарбодіімід використовували для ацилювання амінопроміжної сполуки N-Вос-гліцином і з одержаного гліцинамиду знімали захист використовуючи хлорводневу кислоту в метанолі. НРМС (ECI^+) m/z 329,0 (M-H^+ $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$ необхідно 329,0)

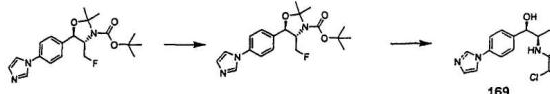


Сполуку 168 синтезували використовуючи методику Прикладу 144. НРМС (ECI^+) m/z 343,0 (M-H^+ $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2$ необхідно 343,0)

Приклад 146: Сполука 169

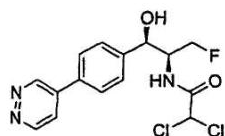


Бажаний енантіомер проміжної сполуки 19 (1,16г, 3ммоль), карбонат калію (1,659г, 12ммоль), імідазол (1,225г, 18ммоль) і порошок міді (191мг, 3ммоль) в 20мл ДМФА інтенсивно перемішували при кип'ятінні протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали у воду (100мл). Після екстракції етилацетатом і промивання органічного екстракту водою (3х), органічний шар пропускали крізь шар силікагелю і безводного сульфату натрію. Випарювання розчинника давало імідазол (1,06г). ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 1,45 (с, 9H), 1,60 (с, 3H), 1,75 (с, 3H), 3,75-3,85 (м, 1H), 4,35-4,55 (м, 2H), 5,20 (д, 1H, $J=7,5$), 7,22 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,41 (д, 2H, $J=8,4$), 7,58 (д, 2H, $J=8,4$), і 7,89 (с, 1H).



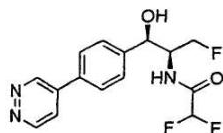
Імідазольну проміжну сполуку (2,77г) розчиняли в ТГФ (20мл) і 4N HCl (20мл), і перемішували при 80°C протягом 2,5 годин. Реакційну суміш випарювали до суха при пониженому тиску. Залишок двічі випарювали з метанолу і сушили протягом ночі у вакуумі. Неочищений матеріал розчиняли в метанолі (20мл) і додавали триетиламіні (5мл), після чого метилдихлорацетат (5мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20г. Розчинник випарювали і суміш очищали за допомогою колонкової флеш хроматографії одержуючи сполуку 169 (1,1г) як білу тверду речовину. ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 4,30-4,75 (м, 3H), 5,21 (д, 1H, $J=7,5$), 5,86 (с, 1H), 7,05 (д, 1H, $J=7,5$), 7,10 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,39 (д, 2H, $J=8,4$), 7,52 (д, 2H, $J=8,4$ Гц), і 7,81 (с, 1H). НРМС (ECI^+) m/z 360,0 (M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ необхідно 360,0)

Приклад 147: Сполука 170



Сполуку 170 синтезували за методикою Прикладу 106 використовуючи бажаний енантіомер проміжної сполуки 19. НРМС (ECI^+) m/z 358,0 (M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ необхідно 358,0)

Приклад 148: Сполука 171

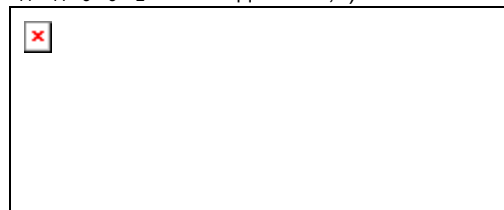


Сполуку 171 синтезували використовуючи методику Прикладу 147. НРМС (ECI^+) m/z 326,0 (M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ необхідно 326,0)

Приклад 149: Сполука 172

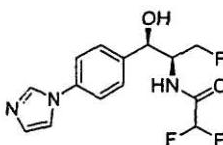


Сполуку 172 синтезували за методикою Прикладу 110 використовуючи бажаний енантіомер проміжної сполуки 19. НРМС (ECI^+) m/z 346,0 (M-H^+ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ необхідно 346,0)



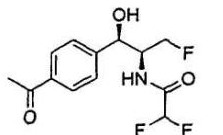
Сполуку 173 синтезували використовуючи методику Прикладу 137. НРМС (ECI^+) m/z 330,0 (M-H^+ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ необхідно 330,0)

Приклад 151: Сполука 174



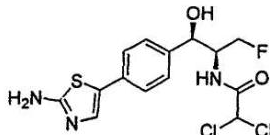
Сполуку 174 синтезували використовуючи методику Прикладу 146. НРМС (ECI^+) m/z 314,0 (M-H^+ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ необхідно 314,0)

Приклад 152: Сполука 175



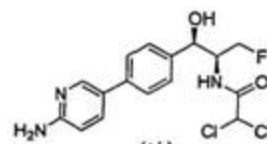
Сполуку 175 синтезували використовуючи методику Прикладу 28. НРМС (ECI^+) m/z 290,0 (M-H^+ $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$ необхідно 290,0)

Приклад 153: Сполука 176



Сполуку 176 синтезували використовуючи методику Прикладу 149. НРМС (ECI^+) m/z 378,0 (M-H^+ $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ необхідно 378,0)

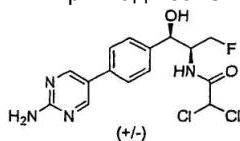
Приклад 154: Сполука 177



Сполуку 177 синтезували за методикою При-

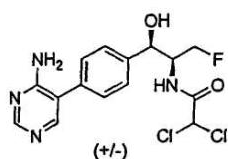
кладу 33 використовуючи бромпіридинове похідне і борну кислоту 23. НРМС (ECI^+) m/z : 372,0 (M-H^+ $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2$ необхідно 372,0)

Приклад 155: Сполука 178



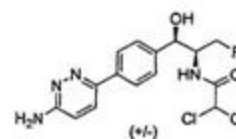
Сполуку 178 синтезували за методикою Прикладу 33 використовуючи а бромпіримідинове похідне і борну кислоту 23. НРМС (ECI^+) m/z : 373,0 (M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_2$ необхідно 373,0)

Приклад 156: Сполука 179



Сполуку 179 синтезували за методикою Прикладу 33 використовуючи бромпіримідинове похідне і борну кислоту 23. Для видалення захисних груп і введення дихлорацетамідної групи використовували стандартні умови. НРМС (ECI^+) m/z : 373,0 (M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_2$ необхідно 373,0)

Приклад 157: Сполука 180



Сполуку 180 синтезували за методикою Прикладу 33 використовуючи необхідне фторопіридинове похідне і борну кислоту 23. Для видалення захисних груп і введення дихлорацетамідної групи використовували стандартні умови. НРМС (ECI^+) m/z : 373,0 (M-H^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_2$ необхідно 373,0)

Висновок

Таким чином, слід зауважити, що представлений винахід забезпечує нові сполуки фторфенікологового типу і способи їх використання при лікуванні або попередженні бактеріальної інфекції у тварин або людей.

Хоча деякі втілення і приклади були використані для опису представленого винаходу, очевидно, що середній спеціаліст в цій галузі, може внести зміни в показані втілення і приклади без відходу від границь цього винаходу.