



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101367** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 13/00
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

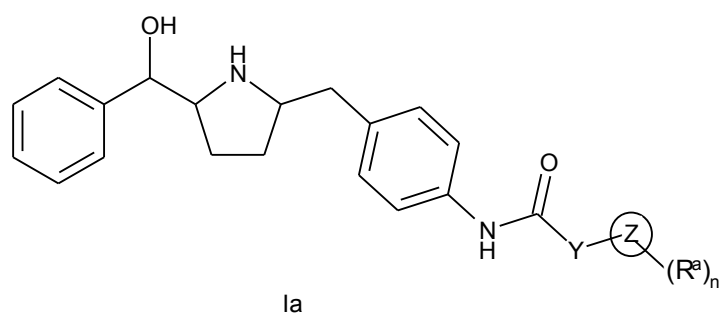
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2010 13111</p> <p>(22) Дата подання заявки: 02.04.2009</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.03.2013</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/123,063, 61/206,043</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 04.04.2008, 27.01.2009</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.02.2011, Бюл.№ 3</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2013, Бюл.№ 6</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2009/039249, 02.04.2009</p>	<p>(72) Винахідник(и): Бергер Річард (US), Чан Лехуа (US), Едмондсон Скотт Д. (US), Гобле Стефен Д. (US), Ха Соокхеє Ніколь (US), Кар Нам Фунг (US), Копка Іхор Е. (US), Лі Бін (US), Моріелло Грегорі Дж. (US), Мойз Кріс Р. (US), Шень Дун-Мін (US), Ван Ліпін (US), Чжу Чен (US)</p> <p>(73) Власник(и): МЕРК ШАРП ЕНД ДОМЕ КОРП., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2007/185136 A1, 09.08.2007 US 2002/028835 A1, 07.03.2002 WO 03/072572 A, 04.09.2003 H.P. KAISER ET. AL.: "Catalytic Hydrogenation of Pyrroles at Atmospheric Pressure" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 49, no. 22, 1984, pages 4203-9, XP002541921</p>
--	--

(54) ГІДРОКСИМЕТИЛПІРОЛІДИНИ ЯК АГОНІСТИ АДРЕНЕРГІЧНИХ РЕЦЕПТОРІВ $\beta 3$ **(57) Реферат:**

Даний винахід належить до сполук формули (Ia), фармацевтичних композицій з вказаними сполуками і їх застосування при лікуванні або попередженні захворювань, опосередкованих активацією адренорецептора $\beta 3$.

UA 101367 C2



Функцією нижнього відділу сечових шляхів є накопичення і періодичне виділення сечі. Для цього потрібне гармонічне поєднання накопичення і рефлексів сечовипускання, в які залучається ряд аферентних і еферентних нервових трактів, призводячи до модуляції центральних і периферичних нейроефекторних механізмів, і як результат - координована регуляція симпатичних і парасимпатичних компонентів автономної нервової системи, а також соматичних моторних трактів. Вони безпосередньо регулюють скорочувальний стан сечового міхура (стискач) і гладкого м'яза сечового міхура і поперечно-смугастого м'яза уретрального сфінктера.

У гладкому м'язі стискача різних видів, в тому числі, людини, щура, морської свинки, кролика, тхора, собаки, кішки, свині і примату, що не є людиною, присутні β -адренергічні рецептори (β AR). Однак фармакологічні дослідження показують існування помітних видових відмінностей в підтипах рецепторів, опосередковуючих релаксацію ізольованого стискача; у кішок і морських свинок переважає β 1AR, у кролика переважає β 2AR, і β 3AR вносить внесок або переважає в стискачі собаки, щура, тхора, свині, мавпи і людини. Експресія підтипів β AR в стискачі людини і щура перевірена різними методами, і присутність β 3AR підтверджена з використанням гібридизації *in situ* і/або полімеразної ланцюгової реакції із зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР, RT-PCR). Кількісні ПЛР-аналізи в реальному часі мРНК β 1AR, β 2AR і β 3AR в тканині сечового міхура хворих, що зазнають радикальної цистектомії, показують переважання мРНК β 3AR (97 %, порівняйте з 1,5 % мРНК β 1AR і 1,4 % мРНК β 2AR). Більш того експресія мРНК β 3AR рівнозначна в контрольних і закупорених сечових міхурах людей. Такі дані передбачають, що обструкція виходу з сечового міхура не призводить до даун-регуляції β 3AR або до зміни релаксації стискача, опосередкованої β 3AR. Також порівнювали реактивність β 3AR в смужках сечового міхура, одержаних під час цистектомії або ентероцистопластики від пацієнтів, що вирішили мати нормальну функцію сечового міхура, і від пацієнтів з гіпорексисом або гіперрефлексисом стискача. Не спостерігали відмінностей між ступенем або силою релаксації, опосередкованої агоністом β 3AR, що узгоджується з концепцією, що активація β 3AR є ефективним шляхом релаксації стискача в здоровому і хворобливому станах.

Офіційне свідчення в підтримку важливої ролі β 3AR в накопиченні сечі впливає з досліджень *in vivo*. Після внутрішньовенного введення щурам селективний агоніст β 3AR гризуна CL316243 знижує тиск в сечовому пузирі і в цистометричних дослідженнях підвищує місткість сечового міхура, що призводить до пролонгації інтервалу між сечовипусканнями без підвищення залишкового об'єму сечі.

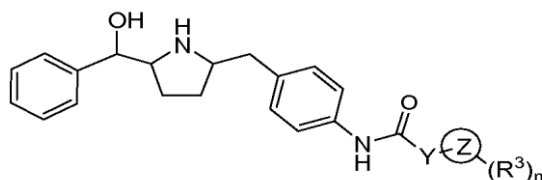
Сечовий міхур з підвищеною активністю (OAB) характеризується симптомами невідкладності сечовипускання з нетриманням сечі або без нього, як правило, пов'язаними з частотою і ніктурією. Поширеність OAB в Сполучених Штатах і Європі оцінюється в 16-17 % як серед жінок, так і серед чоловіків у віці старше за 18 років. Сечовий міхур з підвищеною активністю найчастіше класифікується як ідіопатичний, але також може бути вторинним при неврологічному стані, обструкції виходу з сечового міхура і в інших випадках. З патофізіологічної перспективи комплекс симптомів сечового міхура з підвищеною активністю, коли пов'язаний з нетриманням сечі, передбачає підвищену активність стискача. Показано, що невідкладність сечовипускання з нетриманням сечі або без нього негативно впливає як на соціальне, так і на медичне здоров'я і представляє суттєве навантаження в значенні щорічних витрат на медико-санітарну допомогу. Більш того існуюча лікарська терапія проти невідкладності (з нетриманням або без нього) є субоптимальною, оскільки багато пацієнтів або не показують адекватної реакції на існуюче лікування і/або не здатні переносити існуюче лікування (наприклад, сухість у роті, пов'язану з антихолінергічною терапією). Тому існує потреба в нових добре переносимих способах лікування, які ефективно лікують від частоти сечовипускання, невідкладності і нетримання, або у вигляді монотерапії, або в поєднанні з доступними видами терапії. Очікується, що засоби, які релаксують гладкий м'яз сечового міхура, такі як агоністи β 3AR, будуть ефективними для лікування таких розладів сечовипускання.

Суть винаходу

Даний винахід належить до нових агоністів β 3AR, фармацевтичних композицій, що містять їх, а також до способів лікування або профілактики опосередкованих через β 3AR розладів з використанням таких нових сполук.

Опис винаходу

Даний винахід належить до сполук структурної формули Ia



Ia

де

n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

Y вибирають з групи, яка складається з

- 5 (1) (C_1-C_5) -алкандіілу, (C_2-C_5) -алкендіілу і (C_2-C_5) -алкіндіілу, де кожний з алкандіілу, алкендіілу і алкіндіілу необов'язково заміщений однією-трьома групами, незалежно вибраними з галогену, $-OR^a$ і $S(O)_p-(C_1-C_3)$ -алкілу, де p дорівнює 0, 1 або 2;

(2) $-(CR^aR^a)_j-Q-(CR^aR^a)_k$, де j і k рівні цілим числам, незалежно вибраним з 0, 1 і 2,

(3) зв'язку і

- 10 (4) фенілену, необов'язково заміщеного однією-трьома групами, незалежно вибраними з R^1 ;

Z вибирають з групи, яка складається з

(1) фенілу,

(2) 5- або 6-членного гетероциклу з 1-4 гетероатомами, вибраними з атомів кисню, сірки і азоту,

- 15 (3) бензольного циклу, конденсованого з (C_5-C_{10}) -карбоциклом,

(4) 5- або 6-членного гетероциклу з 1-4 гетероатомами, вибраними з атомів кисню, сірки і азоту, конденсованого з 5- або 6-членним гетероциклом з 1-4 гетероатомами, вибраними з атомів кисню, сірки і азоту, і

(5) 5- або 6-членного гетероциклу з 1-4 гетероатомами, вибраними з атомів кисню, сірки і азоту, конденсованого з (C_5-C_{10}) -карбоциклом;

- 20 R^1 вибирають з групи, яка складається з

(1) (C_1-C_5) -алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами галогену,(2) (C_3-C_6) -циклоалкілу,

(3) галогену,

- 25 (4) нітро,

(5) ціано,

(6) $-C(O)R^a$,(7) $-C(O)_2R^a$,(8) $-C(O)NR^aR^b$ і

- 30 (9) $-QR^b$;

 R^3 вибирають з групи, яка складається з(1) (C_1-C_6) -алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 групами, незалежно вибраними з галогену, $-OR^a$, $-CO_2R^a$ і $-CONR^aR^b$,

- 35 (2) $-(CH_2)_t$ -фенілу або $-(CH_2)_t$ -О-фенілу, де t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5, і де вказаний феніл в кожному випадку необов'язково заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_5) -алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами галогену, і $-OR^a$,

(3) оксо,

(4) тіоксо,

(5) галогену,

- 40 (6) $-CN$,

(7) (C_3-C_6) -циклоалкілу,(8) $-(CH_2)_t$ -гетероциклу або $(CH_2)_t$ -О-гетероциклу, де t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5, і де гетероцикл в кожному випадку являє собою 5- або 6-членний гетероцикл з 1-4 гетероатомами, вибраними з атомів кисню, сірки і азоту, і де вказаний гетероцикл необов'язково орто-конденсований з бензольним циклом і необов'язково заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, (C_1-C_5) -алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами галогену, і $-OR^a$,(9) OR^a ,(10) $-C(O)OR^a$,(11) $-C(O)R^a$,

- 50 (12) $-C(O)NR^aR^b$,

(13) $-NR^aR^b$,(14) $-NR^aC(O)R^b$,(15) $-NR^aC(O)OR^b$ і

(16) $-NR^aC(O)NR^b$;

R^a вибирають з групи, яка складається з водню і (C_1-C_6) -алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами галогену;

R^b вибирають з групи, яка складається з

- 5 (1) водню,
(2) (C_1-C_6) -алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 групами, вибраними з групи, яка складається з

(a) гідрокси,

(b) галогену,

10 (c) $-CO_2R^a$,

(d) $-S(O)_p-(C_1-C_3)$ -алкілу, де p дорівнює 0, 1 або 2;

(e) (C_3-C_8) -циклоалкілу,

(f) (C_1-C_6) -алкокси, необов'язково заміщеного 1-5 атомами галогену, і

15 (g) фенілу, необов'язково заміщеного 1-5 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається з галогену, нітро, $-NR^aRa$, трифторметилу, трифторметокси, (C_1-C_5) -алкілу і $-OR^a$,

(3) (C_3-C_8) -циклоалкілу і

(4) фенілу, необов'язково заміщеного 1-5 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається з

(a) галогену,

20 (b) нітро,

(c) $-NR^aRa$,

(d) $-OH$,

(e) (C_1-C_6) -алкокси, необов'язково заміщеного 1-5 атомами галогену,

(f) $-S(O)_p-(C_1-C_6)$ -алкілу, де p дорівнює 0, 1 або 2; і

25 (g) (C_1-C_6) -алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 групами, вибраними з гідрокси, галогену, трифторметилу, ціано, $-CO_2R^a$, (C_3-C_8) -циклоалкілу і $-QR^c$;

R^c вибирають з групи, яка складається з

(1) Z , необов'язково заміщеного групами до 5, вибраними з групи, яка складається з галогену, трифторметилу, ціано, (C_1-C_5) -алкілу і (C_1-C_5) -алкокси, і

30 (2) (C_1-C_6) -алкілу; і

Q вибирають з групи, яка складається з

(1) $-N(R^a)$,

(2) $-O-$ і

(3) $-S(O)_p-$, де p дорівнює 0, 1 або 2;

35 або їх фармацевтично прийнятних солей.

В одному втіленні сполуки формули Ia являють собою сполуки, де n дорівнює 0, 1, 2 або 3. В одній підмножині даного втілення n дорівнює 0. В іншій підмножині n дорівнює 1. В ще одній підмножині n дорівнює 2.

40 В одному втіленні сполуки формули Ia являють собою сполуки, де Y являє собою метилен, $-CH(CH_3)-$ або зв'язок. В одній їх підмножині Y являє собою метилен або $-CH(CH_3)-$. В іншій їх підмножині Y являє собою зв'язок.

В іншому втіленні сполуки формули Ia являють собою сполуки, де Z вибирають з групи, яка складається з

45 (1) 5-членного гетероциклу з одним атомом азоту і 0-3 іншими гетероатомами, незалежно вибраними з атомів азоту, кисню і сірки,

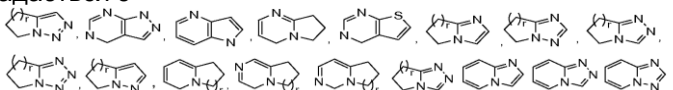
(2) 6-членного гетероциклу з 1, 2 або 3 атомами азоту або 1 атомом азоту і одним атомом кисню або сірки,

50 (3) 5- або 6-членного гетероциклу з 1-4 гетероатомами, вибраними з атомів кисню, сірки і азоту, конденсованого з 5- або 6-членим гетероциклом з 1-4 гетероатомами, вибраними з атомів кисню, сірки і азоту, і

(4) 5- або 6-членного гетероциклу з 1-4 гетероатомами, вибраними з атомів кисню, сірки і азоту, конденсованого з (C_5-C_{10}) -карбоциклом.

В іншому втіленні сполуки формули Ia являють собою сполуки, де Z вибирають з групи, яка складається з тiazолілу, оксазолілу, піридилу, дигідропіридилу, триазолілу (включаючи 1,2,4-триазоліл і 1,2,3-триазоліл), тетразолілу, піримідинілу, дигідропіримідинілу, тетрагідропіримідинілу, піразинілу, дигідропіразинілу, піридазинілу, дигідропіридазинілу, піролідінілу, імідазолілу, піразолілу і оксадіазолілу (включаючи 1,2,4-оксадіазоліл і 1,2,5-оксадіазоліл). В одній підмножині даного втілення Z вибирають з групи, яка складається з тiazолілу, піридилу, дигідропіридилу, 1,2,4-триазолілу, піримідинілу, дигідропіримідинілу, піридазинілу, дигідропіридазинілу і піразолілу.

В іншому втіленні сполуки формули Ia являють собою сполуки, де Z вибирають з групи, яка складається з



де g дорівнює 1 або 2. Такі і будь-які інші придатні конденсовані цикли можуть приєднуватися до іншої частини молекули через атом вуглецю або атом азоту в будь-якому циклі.

В іншому втіленні сполуки формули Ia являють собою сполуки, де R^3 вибирають з групи, яка складається з

(1) (C_1-C_6) -алкілу, необов'язково заміщеного галогеном або $-OR^a$,

(2) оксо,

(3) галогену,

(4) $-OR^a$,

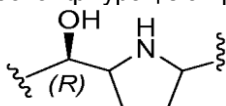
(5) $-C(O)NR^aR^a$ і

(6) $-NR^aR^a$;

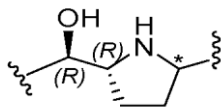
де R^a має значення, вказані вище.

В одній підмножині даного втілення R^3 являє собою метил або етил. В іншій підмножині R^3 являє собою оксо. В іншій підмножині R^3 являє собою $-NH_2$.

В іншому втіленні сполуки формули Ia являють собою сполуки зі специфічною стереоконфігурацією при вказаному хіральному центрі:



В іншому втіленні сполуки формули Ia являють собою сполуки зі специфічною стереоконфігурацією при вказаних хіральних центрах, причому хіральний центр, помічений зірочкою, являє собою R або S:



В одній підмножині конфігурація при хіральному центрі, поміченому зірочкою, являє собою S.

Термін "алкіл", що використовується в даному описі, призначений для позначення як розгалужених, так і лінійних насичених аліфатичних вуглеводневих груп з певною кількістю атомів вуглецю, наприклад, метилу (Me), етилу (Et), н-пропілу (Pr), н-бутилу (Bu), н-пентилу, н-гексилу, і їх ізомерів, таких як ізопропіл (ізо-Pr), 1-ізобутил (ізо-бут), втор-бутил (втор-Bu), трет-бутил (трет-Bu), ізопентил, ізогексил і т.п. Термін "циклоалкіл" означає моноциклічний насичений карбоцикл з певною кількістю атомів вуглецю, наприклад, 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю. Приклади циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Термін "алкандііл" належить до лінійного або розгалуженого двовалентного вуглеводневого радикала з певною кількістю атомів вуглецю. Терміни "алкендііл" і "алкіндііл" належать до лінійних або розгалужених ненасичених двовалентних вуглеводневих радикалів. "Алкендііл" характеризується подвійним вуглець-вуглецевим зв'язком, і "алкіндііл" характеризується потрійним вуглець-вуглецевим зв'язком. Приклади "алкандіілу" включають, але не обмежуються перерахованим, метилен $(-CH_2-)$, етилен $(-CH_2CH_2-)$, 1,1-етандііл $(-CH(CH_3)-)$, 1,2-пропандііл $(-CH(CH_3)CH_2-)$, 2-метил-1,1-пропандііл $(-CH[C(CH_3)_2]-)$; приклади "алкендіілу" включають, але не обмежуються перерахованим, 1,1-етендііл $(-C(=CH_2)-)$, 1,2-етендііл $(-CH=CH-)$ і 2-пропен-1,1-дііл $(-CH(CH=CH_2)-)$; приклади "алкіндіілу" включають, але не обмежуються перерахованим, 1,2-етиндііл $(-C\equiv C-)$ і 3-бутин-1,1-дііл $(-CH(CH_2C\equiv CH)-)$. Прикладом галогензаміщеного алкандіілу є $-C(CH_3)(F)-$.

Термін "необов'язково заміщений" означає "незаміщений або заміщений", і, отже, загальні структурні формули, описані в даному описі, охоплюють сполуки, що містять певний необов'язковий замісник, а також сполуки, які не містять необов'язковий замісник. Кожна змінна визначається незалежно кожний раз, коли має місце у визначеннях загальних структурних формул.

Терміни "гало" або "галоген" призначені для включення фтору, хлору, бромов і йоду, якщо не вказане інше. Переважними є фтор і хлор.

Терміни "карбоцикл" або "карбоциклічний" належать до насичених, частково ненасичених і

ароматичних циклів, що мають в циклі тільки атоми вуглецю. Приклади включають, але не обмежуються перерахованим, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексادیєніл і феніл. Термін "арил" належить до ароматичного карбоциклу. У межах визначення Z термін "бензольний цикл, конденсований з (C_5 - C_{10})-карбоциклом" включає, але не обмежуються перерахованим, нафтил, дигідронафтил, тетрагідронафтил, інданіл, інденіл, бензоциклогептен, тетрагідробензоциклогептен і т.п.; переважно, бензол конденсований з (C_5 - C_6)-карбоциклом. Такий конденсований цикл може приєднуватися до іншої частини молекули через атом вуглецю в будь-якому циклі.

Терміни "гетероцикл" або "гетероциклічний" належать до насичених, частково ненасичених і ароматичних циклів, що мають щонайменше один циклічний гетероатом і щонайменше один циклічний атом вуглецю; гетероцикл може приєднуватися до іншої частини молекули через циклічний атом вуглецю або циклічний атом азоту. Терміни "гетероарил" або "гетероарильний" належать до ароматичного гетероциклу. У межах визначення Z термін "5- або 6-членний гетероцикл з 1-4 гетероатомами, вибраними з атомів кисню, сірки і азоту" включає, але не обмежується перерахованим, піроліл, тієніл, фураніл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, триазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, піридиніл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл, піримідиніл, дигідропіримідиніл, тетрагідропіримідиніл, піразиніл, дигідропіразиніл, тетрагідропіразиніл, піридазиніл, дигідропіридазиніл, тетрагідропіридазиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, піраніл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл і т.п.

У випадку терміну (R^3)_n, а також будь-яких інших подібних позначень, коли n дорівнює 0, тоді R^3 являє собою водень; коли n більше 1, тоді при кожній появі R^3 незалежно вибирають з всіх відповідних або вказаних для R^3 груп.

Оптичні ізомери діастереомери геометричні ізомери таутомери

Сполуки, описані в даному описі, можуть містити асиметричний центр і, таким чином, можуть існувати у вигляді енантіомерів. Коли сполуки за винаходом мають два або велику кількість асиметричних центрів, вони також можуть існувати у вигляді діастереомерів. Коли в формулах у винаході зв'язки хірального вуглецю відображаються у вигляді прямих ліній, це розуміється як те, що в формулах укладаються обидві конфігурації хірального вуглецю (R) і (S), і, отже, обидва енантіомери і їх суміші. Даний винахід включає всі такі можливі стереоізомери як, по суті, чисті розщеплені енантіомери, їх рацемічні суміші, а також суміші діастереомерів. Наведена вище формула Ia показана без відмітної стереохімії в деяких положеннях. Даний винахід включає всі стереоізомери сполук формули Ia і їх фармацевтично прийнятні солі.

Діастереомерні пари енантіомерів можна розділити, наприклад, фракційною кристалізацією з відповідного розчинника, і одержану таким чином пару енантіомерів можна розділити на окремі стереоізомери звичайними способами, наприклад, з використанням оптично активної кислоти або основи як розщеплюючого агента або ВЕРХ на хіральной колонці. Також будь-який енантіомер або діастереомер сполуки загальної формули Ia може бути одержаний стереоспецифічним синтезом з використанням оптично чистих вихідних матеріалів або реагентів відомої конфігурації.

Коли сполуки, описані в даному описі, містять олефінові подвійні зв'язки, якщо не вказане інше, такі подвійні зв'язки означають включення як E, так і Z геометричних ізомерів.

Деякі зі сполук, описаних в даному описі, можуть існувати з різними точками приєднання водню, і такі сполуки називають таутомерами. Наприклад, сполуки, що включають карбонільні групи $-CH_2C(O)-$ (кетогрупи), можуть зазнавати таутомеризм з утворенням гідроксилвмісних груп $-CH=C(OH)-$ (енольні форми). Як кетоформи, так і енольні форми по окремо, а також їх суміші включені в обсяг даного винаходу.

Солі

Термін "фармацевтично прийнятні солі" належить до солей, одержаних з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот. Коли сполука за даним винаходом являє собою кислоту, її відповідну сіль можна зазвичай одержати з фармацевтично прийнятною нетоксичною основою, в тому числі, неорганічними основами і органічними основами. Солі, одержані з такими неорганічними основами, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді (одно- і двовалентної), заліза(3), заліза(2), літію, магнію, марганцю (двох- і тривалентного), калію, натрію, цинку, і подібні солі. Переважними є солі амонію, кальцію, магнію, калію і натрію. Солі, одержані з фармацевтично прийнятними нетоксичними органічними основами, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, одержаних як з тих, що зустрічаються в природі, так і синтетичних джерел. Фармацевтично прийнятні органічні нетоксичні основи, з якими можна одержати солі, включають, наприклад, аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N, N'-дибензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін,

етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, дициклогексиламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінові смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін і т.п.

Коли сполука за даним винаходом являє собою основу, її відповідну сіль можна зазвичай одержати з фармацевтично прийнятною нетоксичною неорганічною і органічною кислотою. Такі кислоти включають, наприклад, оцтову, бензолсульфонову, бензойну, камфорсульфонову, лимонну, етансульфонову, фумарову, глюконову, глутамінову, бромводневу, хлороводневу, ізетіонову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдалеву, метансульфонову, слизову, азотну, памову, пантотенову, фосфорну, бурштинову, сірчану, винну, п-толуолсульфонову кислоту і подібні кислоти. Переважними є лимонна, бромводнева, хлорводнева, малеїнова, фосфорна, сірчана і винна кислоти.

Сольвати

Даний винахід включає в свій обсяг сольвати сполук формули Ia. Термін "сольват", що використовується в даному описі, належить до комплексу змінної стехіометрії, утвореного розчиненими речовиною (тобто сполукою формули Ia) або її фармацевтично прийнятною сіллю і розчинником, що не впливає на біологічну активність розчиненої речовини. Приклади розчинників включають, але не обмежуються перерахунком, воду, етанол і оцтову кислоту. Коли розчинником є вода, сольват відомий як гідрат; гідрати включають, але не обмежуються перерахунком, гемі-, моно-, сескві-, ди- і тригідрати.

Проліки

Даний винахід включає в свій обсяг застосування проліків сполук за даним винаходом. Взагалі, такі проліки будуть являти собою функціональні похідні сполук за даним винаходом, які можуть легко перетворюватися *in vivo* на необхідну сполуку. Таким чином, в способах лікування за даним винаходом термін "введення" буде охоплювати лікування різних описаних станів сполукою формули Ia або сполукою, яка може не бути сполукою формули Ia, але яка перетворюється на сполуку формули Ia *in vivo* після введення пацієнту. Звичайні процедури відбору і одержання відповідних пролікарських похідних описані, наприклад, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Використання

Сполуки за даним винаходом є сильними агоністами адренорецептора $\beta 3$ і як такі застосовні при лікуванні або попередженні захворювань, розладів або станів, опосередкованих активацією адренорецептора $\beta 3$. Таким чином, один аспект даного винаходу належить до способу лікування, регуляції або попередження таких захворювань, розладів або станів у ссавця, який включає введення такому ссавцеві терапевтично ефективної кількості сполуки формули Ia. Термін "ссавець" включає людину і тварин, що не належать до людини, таких як собаки і кішки і т.п. Захворювання, розлади або стани, у випадку яких сполуки за даним винаходом застосовні для лікування або попередження, включають, але не обмежуються перерахунком, (1) сечовий міхур з підвищеною активністю, (2) нетримання сечі, (3) невідкладність з нетриманням сечі, (4) невідкладність сечовипускання, (5) цукровий діабет, (6) гіперглікемію, (7) ожиріння, (8) гіперліпідемію, (9) гіпертригліцеридемію, (10) гіперхолестеринемію, (11) атеросклероз коронарної, мозкової і периферичних артерій, (12) шлунково-кишкові розлади, що включають пептичну виразку, езофагіт, гастрит і дуоденіт (в тому числі, що викликається *H. pylori*), кишкові укривання виразками (в тому числі, запальне захворювання кишечника, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона і проктит) і шлунково-кишкові укривання виразками, (13) нейрогенне запалення дихальних шляхів, включаючи кашель, астму, (14) депресію, (15) захворювання передміхурової залози, такої як доброякісна гіперплазія передміхурової залози, (16) синдром подразненої товстої кишки і інші розлади, що потребує знижену рухливість кишок, (17) діабетичну ретинопатію, (18) передчасні роди і (19) підвищений внутрішньоочний тиск і глаукому.

Будь-який придатний спосіб введення можна використовувати для надання ссавцеві, особливо, людині, ефективного дозування сполуки за даним винаходом. Наприклад, можна використовувати пероральний, ректальний, місцевий, парентеральний, очний, легеневий, назальний і подібні шляхи. Лікарські форми включають таблетки, пастилки, дисперсії, суспензії, розчини, капсули, креми, мазі, аерозолі і т.п. Переважно, сполуки формули Ia вводять перорально.

Ефективне дозування активного інгредієнта може змінюватися залежно від певної сполуки, що використовується, способу введення, стану, який лікують, і тяжкості стану, який лікують. Таке дозування може бути легко встановлене фахівцем в даній галузі техніки.

При лікуванні сечового міхура з підвищеною активністю (ОАВ) одними сполуками за даним

винаходом або в поєднанні з іншими засобами проти ОАВ, як правило, задовільні результати одержують, коли сполуки за даним винаходом вводять в добовому дозуванні від 0,01 мг до приблизно 100 мг на кг масу тіла тварини, переважно, що дається в однократній дозі або роздільних дозах два-шість разів на добу, або в формі з відстроченим вивільненням. У випадку 5 70-кг дорослої людини загальна добова доза, як правило, буде складати від приблизно 0,7 мг до приблизно 3500 мг, або специфічніше, від приблизно 0,7 мг до приблизно 2000 мг. Така схема прийому може бути відрегульована для одержання оптимального терапевтичного відгуку.

При лікуванні одного ожиріння або в поєднанні з діабетом і/або гіперглікемією, як правило, задовільні результати одержують, коли сполуки за даним винаходом вводять в добовому дозуванні від 0,01 мг до приблизно 100 мг на кг масу тіла тварини, переважно, що дається в однократній дозі або роздільних дозах два-шість разів на добу, або в формі з відстроченим вивільненням. У випадку 10 70-кг дорослої людини загальна добова доза, як правило, буде складати від приблизно 0,7 мг до приблизно 3500 мг. Така схема прийому може бути відрегульована для одержання оптимального терапевтичного відгуку.

При лікуванні цукрового діабету і/або гіперглікемії, а також інших захворювань або розладів, для яких застосовні сполуки формули Ia, як правило, задовільні результати одержують, коли сполуки за даним винаходом вводять в добовому дозуванні від 0,001 мг до приблизно 100 мг на кг маси тіла тварини, переважно, що дається в однократній дозі або роздільних дозах два-шість разів на добу, або в формі з відстроченим вивільненням. У випадку 15 70-кг дорослої людини загальна добова доза, як правило, буде складати від приблизно 0,07 мг до приблизно 350 мг. Така схема прийому може бути відрегульована для одержання оптимального терапевтичного відгуку.

В одному втіленні сполуку за даним винаходом використовують для одержання лікарського засобу для лікування або попередження захворювання або розладу, опосередкованого активацією адренорецептора $\beta 3$. 25

Інший аспект даного винаходу належить до фармацевтичних композицій, що включають сполуки формули Ia і фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтичні композиції за даним винаходом включають сполуку формули Ia або її фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт, і також можуть містити фармацевтично прийнятний носій і, необов'язково, інші терапевтичні інгредієнти. Термін "фармацевтично прийнятні солі" належить до солей, одержаних з фармацевтично прийнятними нетоксичними основами або кислотами, включаючи неорганічні основи або кислоти і органічні основи або кислоти.

Композиції включають композиції, придатні для перорального, внутрішньоміхурового, ректального, місцевого, парентерального (в тому числі, підшкірного, внутрішньом'язового і внутрішньовенного), очного (офтальмічного), легеневого (назальної або трансбукальної інгаляції) або назального введення, хоча найбільш придатний шлях в будь-якому даному випадку буде залежати від характеру і тяжкості станів, які лікують, і природи активного інгредієнта. Вони зазвичай можуть надаватися в стандартній лікарській формі, і їх одержують 35 будь-яким зі способів, добре відомих в галузі фармації.

При практичному використанні сполуки формули Ia як активного інгредієнта можна об'єднувати при рівномірному перемішуванні з фармацевтичним носієм згідно із звичайними методами одержання фармацевтичних препаратів. Носій може приймати самі різні форми, залежно від форми препарату, потрібного для введення, наприклад, перорального або парентерального (включаючи внутрішньовенне). При одержанні композицій для пероральної лікарської форми можна використовувати будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти, коригенти, консерванти, барвники і т.п. для рідких пероральних препаратів, таких як, наприклад, суспензії, еліксири і розчини; або такі носії, як крохмаль, цукор, мікрокристалічна целюлоза, наповнювачі, агенти грануляції, мастильні речовини, зв'язуючі речовини, речовини, сприяючі розсіпанню, і т.п. у випадку пероральних твердих препаратів, таких як, наприклад, порошки, тверді і м'які капсули і таблетки, причому 40 тверді пероральні препарати переважніше рідких препаратів.

Через легкість введення таблетки і капсули представляють найбільш вигідну пероральну лікарську форму, і в такому випадку, зрозуміло, використовують тверді фармацевтичні носії. За необхідності на таблетки може бути нанесене покриття стандартними водними і неводними методами. Такі композиції і препарати повинні містити щонайменше 0,1 % активної сполуки. 55 Процентний вміст активної сполуки в таких композиціях може, звичайно, змінюватися і зазвичай може складати від приблизно 2 % мас. до приблизно 60 % мас. на одиницю. Кількість активної сполуки в таких терапевтично застосовних композиціях є такою, що буде виходити ефективне дозування. Активні сполуки також можна вводити інтраназально, у вигляді, наприклад, рідких 60 крапель або спрею.

Таблетки, пілюлі, капсули і т.п. також можуть містити зв'язуючу речовину, таку як трагакантова смола, аравійська камедь, кукурудзяний крохмаль або желатин; ексципієнти, такі як дикальційфосфат; речовина, сприяюча розсіпанню, така як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альгінова кислота; мастильна речовина, така як стеарат магнію; і підсолоджуючий засіб, такий як сахароза, лактоза або сахарин. Коли стандартна лікарська форма являє собою капсулу, вона може містити, крім матеріалів вказаних вище типів, рідкий носій, такий як жирне масло.

Можуть бути присутніми різні інші матеріали як покриття або модифікуючі фізичну форму стандартної лікарської форми. Наприклад, таблетки можуть бути покриті шелаком, цукром або тим і іншим. Сироп або еліксир можуть містити, крім активного інгредієнта, сахарозу як підсолоджуючу речовину, метил- і пропілпарабени як консерванти, барвник і коригент, такі як вишнева або апельсинова віддушка.

Сполуку формули Ia також можна вводити парентерально. Розчини або суспензії вказаних активних сполук можна одержати у воді, відповідним чином змішаної з поверхнево-активною речовиною, такою як гідроксипропілцелюлоза. Дисперсії також можна одержати в гліцерині, рідких поліетиленгліколях і їх сумішах в маслах. При звичайних умовах зберігання і застосування такі препарати містять консервант для запобігання зростанню мікроорганізмів.

Фармацевтичні форми, придатні для застосування як ін'єкції, включають стерильні водні розчини або дисперсії і стерильні порошки для приготування стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкцій для негайного застосування. У всіх випадках форма повинна бути стерильною і повинна бути текучою до такої міри, щоб могла легко застосовуватися за допомогою шприца. Вона повинна бути стійка в умовах одержання і зберігання і повинна бути захищена від забруднюючої дії мікроорганізмів, таких як бактерії і гриби. Носій може являти собою розчинник або дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь), їх придатні суміші і рослинні олії.

Сполуки формули Ia можна використовувати в поєднанні з іншими лікарськими засобами, які використовують при лікуванні/попередженні/пригніченні або полегшенні захворювань або станів, для яких застосовують сполуки формули Ia. Такі інші лікарські засоби можна вводити способом і в кількості, що зазвичай використовуються для них, одночасно або послідовно зі сполукою формули Ia. Коли сполуку формули Ia використовують одночасно з одним або декількома іншими лікарськими засобами, переважна фармацевтична стандартна лікарська форма, що містить такі інші лікарські засоби на додаток до сполуки формули Ia. Відповідно, фармацевтичні композиції за даним винаходом включають композиції, які крім сполуки формули Ia також містять один або декілька інших активних інгредієнтів. Приклади інших активних інгредієнтів, які можна комбінувати зі сполукою формули Ia, що вводяться або роздільно, або в єдиних фармацевтичних композиціях, включають, але не обмежуються перерахованим,

(а) лікарські засоби проти підвищеної активності сечового міхура, що включають (i) антагоністи мускаринових рецепторів (наприклад, толтеродин, оксибутинін, в тому числі, S-оксибутинін, гіосціамін, пропантелін, пропіверин, троспій, включаючи хлорид троспію, соліфенацин, дарифенацин, імідафенацин, фезотеродин, теміверин, SVT-40776, 202405 від GlaxoSmithKline, TD6301, RBX9841, DDP200, PLD179 і інші антихолінергетики; див., наприклад, US 5382600, US 3176019, US 3480626, US 4564621, US 5096890, US 6017927, US 6174896, US 5036098, US 5932607, US 6713464, US 6858650 і DD 106643. Див. також US 6103747, US 6630162, US 6770295, US 6911217, US 5164190, US 5601839, US 5834010, US 6743441, WO 2002000652, WO 200400414853; як буде зрозуміло фахівцям в даній галузі техніки, такі лікарські засоби можна вводити перорально або місцево в стандартних формах або формах з відстроченим вивільненням, таких як форми з відстроченим вивільненням толтеродину, з відстроченим вивільненням оксибутиніну і трансдермального оксибутиніну), (ii) антагоністи NK-1 або NK-2 (наприклад, апретітант, цизоліртин, сполуки, розкриті в WO 2005/073191, WO 2005/032464, і інші описані антагоністи NK-1), (iii) антагоністи альфа-адренергічних рецепторів (наприклад, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин і інші), (iv) засоби, що відкривають калієві канали (наприклад, кромакалім, пінацидін і інші), (v) ванілоїди і інші модулятори аферентних нервів - агоністи і антагоністи (наприклад, капсаїцин, резиніфератоксин і інші), (vi) агоністи дофамінових рецепторів D1 (наприклад, перголінд), (vii) інгібітори повторного поглинання серотоніну і/або норепінефрину (наприклад, дулоксетин), (viii) інгібітори нервово-м'язової сполуки вивільнення ацетилхоліну (наприклад, ботулінічний токсин), (ix) блокатори кальцієвих каналів (наприклад, дилітазем, ніфедипін, верапаміл і інші), (x) інгібітори синтезу простагландину (наприклад, флурбіпрофен), (xi) антагоністи рецепторів гамма-аміномасляної кислоти (наприклад, баклофен), (xii) вагінальні естрогенні препарати, (xiii) селективні інгібітори повторного поглинання норепінефрину, (xiv) агоністи 5-HT_{2C}, (xv) потенціалозалежний блокатор

натрієвих каналів, (xvi) антагоністи пуринергічних рецепторів P2X (наприклад, антагоністи P2 × 1 або P2 × 3), (xvii) інгібітори PAR2, (xviii) інгібітори фосфодієстерази (наприклад, інгібітори PDE1, PDE4 і PDE5) і (xix) АТФ-чутливі речовини, що відкривають калієві канали;

(b) сенсibilізатори інсуліну, в тому числі (i) агоністи PPAR γ , такі як глітазони (наприклад, троглітазон, піоглітазон, енглітазон, MCC-555, BRL49653 і т.п.), і сполуки, розкриті в WO 97/27857, 97/28115, 97/28137 і 97/27847; (ii) бігуаніди, такі як метформін і фенформін;

(c) інсулін або міметики інсуліну;

(d) сульфонілсечовини, такі як толбутамід і гліпізид;

(e) інгібітори α -глюкозидази (такі як акарбоза);

(f) засоби, що знижують рівень холестерину, такі як (i) інгібітори HMG-CoA-редуктази (ловастатин, симвастатин і правастатин, флувастатин, аторвастатин і інші статини), (ii) речовини, що посилюють секрецію (холестирамін, коlestипол і діалкіламіноалкільні похідні зшитого декстрану), (iii) нікотиніловий спирт, нікотинілова кислота або її сіль, (iv) агоністи рецепторів проліфератора-активатора α , такі як похідні фенофібринової кислоти (гемфіброзил, клофібрат, фенофібрат і бензафібрат), (v) інгібітори поглинання холестерину, наприклад, бета-ситостерин і езетимід, і інгібітори ацил-CoA (холестерин-ацетилтрансферази), наприклад, метиламід, (vi) пробукол, (vii) вітамін E і (viii) тироміметики;

(g) агоністи PPAR γ , такі як розкриті в WO 97/28149;

(h) сполуки проти ожиріння, такі як фенфлурамін, дексфенфлурамін, фентермін, сибутрамін, орлістат і інші агоністи адренергічних рецепторів β 3;

(i) засоби, що модифікують харчову поведінку, такі як антагоністи нейропептидів Y (наприклад, нейропептиду Y5), такі як розкриті в WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822 і WO 97/20823;

(j) агоністи PPAR α , такі як описані в WO 97/36579, Glaxo;

(k) агоністи PPAR γ , такі як описані в WO 97/10813; і

(l) інгібітори повторного поглинання серотоніну, такі як флуоксетин і сертралін.

В одному втіленні сполука за даним винаходом і другий активний засіб, описаний вище, використовують при одержанні лікарського засобу для лікування або попередження захворювання або розладу, опосередкованого активацією адренорецептора β 3.

Сполуку формули Ia за даним винаходом можна одержати згідно з процедурами, показаними на схемах, що ідуть далі, і в прикладах, з використанням відповідних матеріалів, і також наведеними як приклади в конкретних прикладах, що ідуть далі. Крім того, використовуючи процедури, описані в даному описі, фахівець в даній галузі техніки може легко одержати інші сполуки за даним винаходом, що заявляються в даному описі. Однак сполуки, наведені в прикладах, не повинні розглядатися як утворюючі єдиний вид, який розглядається як винахід. Приклади також ілюструють деталі одержання сполук за даним винаходом. Фахівці в даній галузі техніки легко зрозуміють, що для одержання вказаних сполук можна використовувати різні зміни умов і процесів описаних далі процедур одержання. Сполуки за даним винаходом, як правило, виділяють в формі їх фармацевтично прийнятних солей, таких як солі, описані в даному описі вище. Вільні основи аміни, що відповідають виділенням солям, можна одержати нейтралізацією відповідною основою, такою як водний розчин гідрокарбонату натрію, карбонату натрію, гідроксиду натрію і гідроксиду калію, і екстрагуванням вільного аміну органічним розчинником з подальшим випарюванням. Вільну основу амін, виділену таким способом, потім можна перетворити на іншу фармацевтично прийнятну сіль розчиненням в органічному розчиннику з подальшим додаванням відповідної кислоти і подальшими випарюванням, осадженням або кристалізацією. Всі температури наводяться в градусах за Цельсієм, якщо не вказане інше. Мас-спектри (МС) вимірюють мас-спектроскопією з іонізацією електронним розпиленням.

Різні хроматографічні методи можна використовувати при одержанні сполук. Такі методи включають, але не обмежуються перерахованим, високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ), включаючи ВЕРХ з нормальною, оберненою фазою і хіральною фазою; рідинну хроматографію середнього тиску (РХСД), надкритичну рідинну хроматографію; препаративну тонкошарову хроматографію (преп. ТШХ); флеш-хроматографію на силікагелі або на силікагелі з оберненою фазою; іонообмінну хроматографію і радіальну хроматографію. Всі температури наводяться в градусах за Цельсієм, якщо не вказане інше.

Вираз "стандартні умови реакції пептидного поєднання" означає поєднання карбонової кислоти з аміном з використанням кислотного активуючого агента, такого як EDC, DCC і BOP, в інертному розчиннику, такому як дихлорметан, в присутності каталізатора, такого як НОВТ і НОАТ. Використання захисних груп для функціональних груп аміну і карбонової кислоти для полегшення потрібної взаємодії і мінімізації небажаних взаємодій добре описане в документах.

Умови, необхідні для видалення захисних груп, описані у відомому керівництві, такому як Greene T. and Wuts P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991. Групи MOZ і BOC є захисними групами, що зазвичай використовуються в органічному синтезі, і умови їх видалення відомі фахівцям в даній галузі техніки. Наприклад, MOZ можна видалити каталітичним гідруванням в присутності благородного металу або його оксиду, такого як платина на активованому вугіллі, в протонному розчиннику, такому як метанол або етанол. У випадках, коли каталітичне гідрування протипоказане через присутність інших потенційно реакційноздатних функціональних груп, видалення груп MOZ також можна досягнути обробкою розчином трифтороцтової кислоти, хлороводневої кислоти або газоподібним хлороводнем в розчиннику, такому як дихлорметан, метанол або етилацетат. Видалення захисних груп BOC здійснюють за допомогою сильної кислоти, такої як трифтороцтова кислота, хлороводнева кислота, або газоподібним хлороводнем в розчиннику, такому як дихлорметан, метанол або етилацетат.

У заявці терміни, наведені далі, мають вказані значення, якщо не відмічається інше.

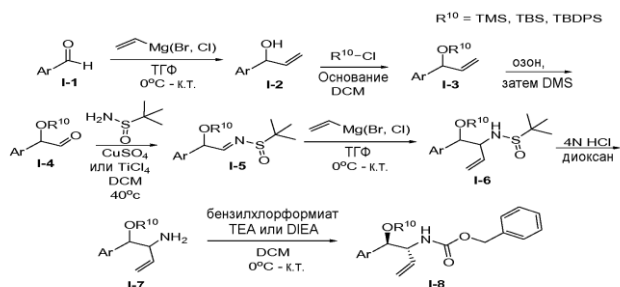
Термін	Значення
Ac	Ацил (CH ₃ C(O)-)
Водн.	Водний
Bn	Бензил
BOC	
(Boc)	трет-Бутилоксикарбоніл
BOP	Гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію
°C	Градус за Цельсієм
Обчисл. або об-но	Обчислено
Целіт	Діатомова земля целіт™
DCC	Дициклогексилкарбодіімід
DCM	Дихлорметан
DIEA	N, N-Діізопропілетиламін
DMAP	4-Диметиламінопіридин
ДМФА	N, N-Диметилформамід
EDC	1-Етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід
Екв. або еквів.	Еквівалент(и)
ES-MC і ESI-MC	Мас-спектрометрія з іонізацією електронним розпиленням
Et	Етил
EtOAc	Етилацетат
г	Грам(и)
год.	Година(и)
HATU	Гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію
HOAc	Оцтова кислота
HOAT	1-Гідроксі-7-азабензотриазол
HOBT	1-Гідроксибензотриазол
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
PX/MC або PX-	
Мас л	Рідинна хроматографія - мас-спектр Літр(и)
М	Молярний(і)
Me	Метил
MeOH	Метанол
МФ (MF)	Молекулярна формула

хв	Хвилина(и)
мг	Міліграм(и)
мл	Мілілітр(и)
ммоль	Мілімоль(и)
MOZ	
(Moz)	п-Метоксибензилоксикарбоніл
Т.пл.	Температура плавлення
МС	Мас-спектр
нМ	Наномольярний
OTf	Трифторметансульфоніл
Ph	Феніл
Преп.	Препаративний(а)
Ref.	Посилання
r.t. або	
rt	Кімнатна температура
Насич.	Насичений
SCF	Рідкий діоксид вуглецю в
CO ₂ S	надкритичному стані
TBAF	Фторид тетрабутиламонію
TBAI	Йодид тетрабутиламонію
TBDPS	трет-Бутилдифенілсиліл
TBS,	
TBDMS	трет-Бутилдиметилсиліл
TEA	
або	
Et ₃ N	Триетиламін
Tf	Трифлат або
	трифторметансульфонат
ТФК	Трифтороцтова кислота
ТГФ	Тетрагідрофуран
ТШХ	Тонкошарова хроматографія
TMS	Триметилсиліл

Наведені нижче схеми реакцій ілюструють способи, що використовуються при синтезі сполук формули Ia за даним винаходом. Всі замісники мають значення, вказані вище, якщо не вказане інше. Синтез нових сполук формули Ia, які є предметом даного винаходу, можна здійснювати одним або декількома схожими шляхами.

- 5 За схемою I комерційно доступний I-1 обробляють 1-2 М розчином вінілвмісного реактиву Гріньяра або в безводному ТГФ або в ефірі при температурі 0°C, і нагрівають до кімнатної температури протягом періоду часу від 1 до 4 години. Реакцію зазвичай здійснюють в інертному органічному розчиннику, такому як ТГФ, і в атмосфері інертного газу, такого як азот. Продукт реакції являє собою аліловий спирт структурної формули I-2. Конверсії I-2 в I-3 можна
- 10 досягнути, підбираючи потрібний силілазахисний агент, такий як трет-бутилдиметилхлорид, і слабку органічну основу, таку як імідазол, і змішуючи їх при кімнатній температурі від 4 до 16 годин. Окиснення подвійного зв'язку за допомогою барботування газу озону протягом періоду часу до появи стійкого синього кольору і подальше відновлення озоніду за допомогою додавання надлишку метилсульфіду дають альдегід I-4. Потім I-4 обробляють або R-(+)-, або S-
- 15 (-)-2-метил-2-пропансульфінамідом в присутності кислоти Льюїса, такої як сульфат міді або тетрахлорид титану, яка також діє як осушувач. Взаємодію зазвичай здійснюють в інертному органічному розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі від кімнатної до 40°C протягом 6-36 годин, і продукт реакції являє собою сулфінамід структурної формули I-5. Як і I-1, I-5 обробляють вінілвмісним реактивом Гріньяра в схожих умовах і протягом схожого часу, і
- 20 одержують алілсульфінамід I-6. Для того щоб селективно видалити сулфінамід, I-6 обробляють безводним 4 М розчином HCl в діоксані протягом не більше 15 хв. Потім реакційну суміш розбавляють толуолом і концентрують досуха, і одержують I-7. Нарешті, I-7 перетворюють в I-8 обробкою бензилхлорформіатом в присутності безводної органічної основи, такої як триетиламін або діізопропілетиламін, в інертному органічному розчиннику, такому як
- 25 DCM, при 0°C з нагріванням до кімнатної температури протягом періоду часу від 1 до 3 годин.

Схема I



З іншого боку, альдегід I-4 можна одержати так, як показано на схемі II. Обробка I-3 тетраоксидом осмію в присутності N-оксиду N-метилморфоліну дає діол I-9. Взаємодія зазвичай здійснюють в суміші води і ацетону, і суміш ретельно обробляють для видалення токсичного тетраоксиду осмію перед концентруванням розчину. Потім залишок I-9 розчиняють в суміші ацетон/вода (8:1) і обробляють періодатом натрію протягом періоду часу від 8 до 24 годин при кімнатній температурі, і одержують альдегід I-4 як на схемі I. Потім його доводять до кінцевої потрібної проміжної сполуки I-8 з використанням тих самих процедур, які описані на схемі I.

Схема II

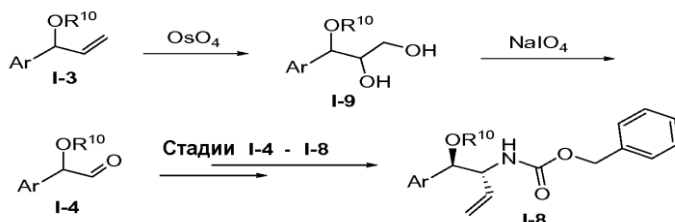


Схема III описує синтез піролідинового каркаса з використанням захищеного CBz аліпаміду I-8, описаного на схемах I і II. Вінілову сполуку I-8 можна ввести в реакцію метатезису олефінів з проміжним вінілкетеном I-10 з використанням відповідних каталізаторів, застосованих при метатезисі олефінів, відомих фахівцям в даній галузі техніки. Відповідні каталізatori для одержання сполуки структурної формули I-11 включають, але не обмежуються перерахованим, каталізatori як "Grabbs", так і "Zhan" і типу, відомого як Grabbs-II і Zhan I або II. Гідрування такої проміжної сполуки I-11 за допомогою обробки в атмосфері водню з каталізатором 10 % паладієм-на-вугіллі в розчиннику, такому як етилацетат або етанол, протягом 2-16 годин призводить до гідрування олефіну разом з видаленням захисних CBz-груп на додаток до замикання циклу через внутрішньомолекулярне утворення іміну між вільним аміном і кетоном і відновлення іміну з утворенням піролідинового циклу загальної структури I-12. Залежно від вибору розчинника галогензамісники арилу можуть або залишитися, або бути видаленими в той самий час, залежно від переважної кінцевої проміжної сполуки. Селективний захист піролідину Вос можна виконати шляхом додавання до I-12 одного еквівалента трет-бутилдикарбонату (Woc_2O) в присутності безводної органічної основи, такої як триетиламін (TEA). Взаємодія зазвичай здійснюють в інертному органічному розчиннику, такому як ТГФ, і в інертній атмосфері, такий як азот, і одержують продукт структурної формули I-13. Залежно від вибору амід, сульфонамід або сечовини, I-13 можна перетворити на кожну вказану сполуку, використовуючи відповідний спосіб, відомий фахівцям в даній галузі техніки для одержання таких потрібних сполук. У випадку сульфонамідів I-13 можна обробити потрібним сульфонілхлоридом, що містить R^6 , в присутності відповідної основи, такої як піридин.

Використовуваний в даному описі R^6 вибирають з

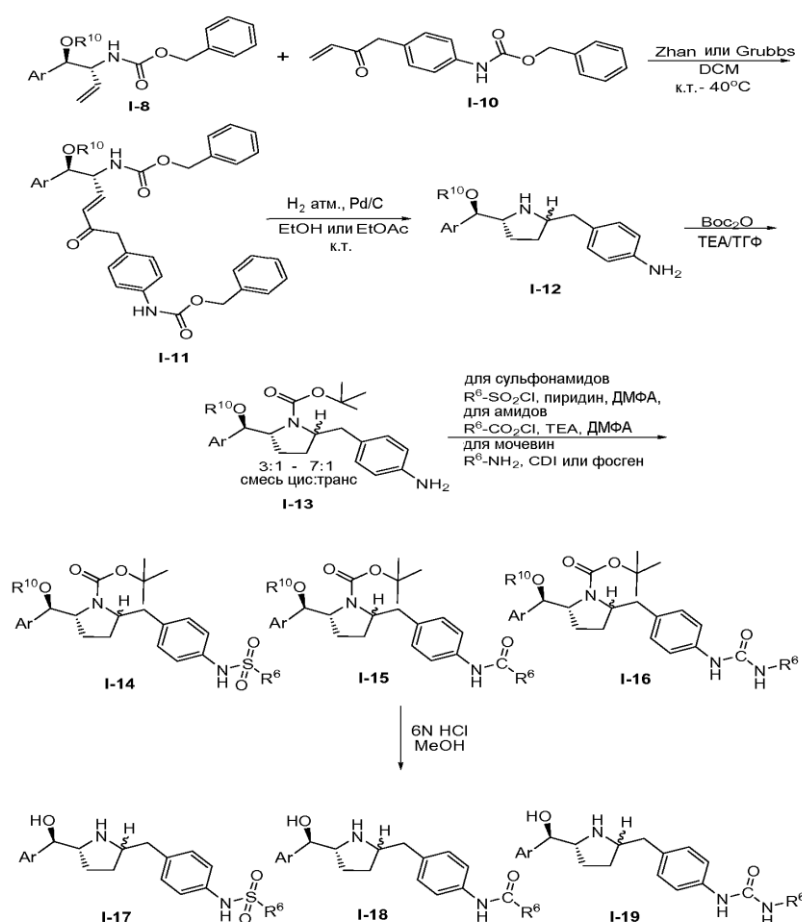
- (1) водню,
- (2) $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ -алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 групами, незалежно вибраними з галогену, $-\text{OR}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, CONR^aR^b ,
- (3) фенілу, необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ -алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами галогену, і $-\text{OR}^a$, і
- (4) 5- або 6-членного гетероциклу з 1-4 гетероатомами, вибраними з атомів кисню, сірки і азоту, і де вказаний гетероцикл необов'язково орто-конденсований з бензольним циклом і необов'язково заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ -алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами галогену, і $-\text{OR}^a$.

Взаємодія зазвичай здійснюють в інертному органічному розчиннику, такому як ДМФА, при температурі від кімнатної до 80°C протягом періоду 12-24 годин, і продукт реакції являє собою

сульфонамід структурної формули I-14. У випадку амідів I-13 можна обробити потрібним ацетилхлоридом, що містить R^6 , в присутності відповідної основи, такої як TEA або DIEA. Взаємодію зазвичай здійснюють в інертному органічному розчиннику, такому як ДМФА, при кімнатній температурі протягом періоду 12-24 годин, і продукт реакції являє собою амід структурної формули I-15. Нарешті, сечовину можна одержати, обробляючи I-13 CDI або фосгеном в присутності аміну, що містить R^6 , протягом періоду часу від 1 до 24 годин при кімнатній температурі і одержати сечовину структурної формули I-16. Видалення Boc і силілзахисної груп з I-14, I-15 і I-16 одночасно за допомогою обробки 6 М HCl у водному метанолі при кімнатній температурі протягом періоду 12-24 години дає кінцеві потрібні продукти амід, сульфонамід і сечовину, що містять R^6 , показані в загальних структурних формулах I-17, I-18 і I-19.

Можна включити додаткові стадії видалення захисних груп, якщо для полегшення протікання хімічних процесів необхідні захисні групи для групи R^6 , відомі фахівцям в даній галузі техніки. Такі захисні групи можуть включати тритильні групи, трет-бутилкарбаматні групи або інші групи, придатні для захисту гетероциклічних сполук або функціональних груп, приєднаних до групи R^6 , таких як аміногрупи, гідроксильні групи, карбоксильні групи, відомих фахівцям в даній галузі техніки.

Схема III



Альтернативний шлях, показаний на схемі IV, описує синтез, який дає як цис-, так і транс-піролідини, які розділяють перед одержанням кінцевої сполуки.

Вихідний 2-аміноарилпропан-1,3-діол (I-20) спочатку захищають як напівацеталь з використанням ацетону у відповідному розчиннику, такому як толуол, в присутності кислоти, такої як п-толуолсульфонова кислота, і потім захищають амін обробкою трет-бутилдикарбонатом, і одержують проміжну сполуку I-21. З використанням стандартних умов окиснення за Сверном вільний первинний гідроксил перетворюють на альдегід I-22. Потім реакцією Віттіга з (трифенілфосфораніліден)ацетальдегідом альдегід подовжують на два атоми вуглецю, і одержаний подвійний зв'язок відновлюють гідруванням з паладієм-на-вугіллі, і одержують I-23. Потім одержану проміжну сполуку піддають другій реакції Віттіга з бромідом (4-нітробензил)трифенілфосфонію, і одержують проміжну сполуку I-24, що створює можливість циклізації сполуки через приєднання за Міхаелем за подвійним зв'язком після видалення

захисної групи. Захист аміногрупи трет-бутилдикarbonатом сприяє очищенню і відділенню субстрату для одержання як цис-, так і транс-ізомерів I-25a і I-25b, відповідно. Гідрування нітрогрупи до вільного аміну дає потрібні проміжні сполуки I-26a і I-26b. Проміжні сполуки I-26a і I-26b можна використовувати для стандартних амідних поєднань з використанням EDC, однак

5

Схема IV

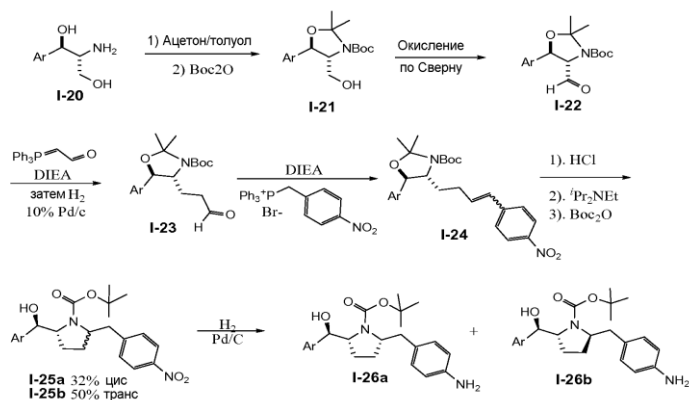


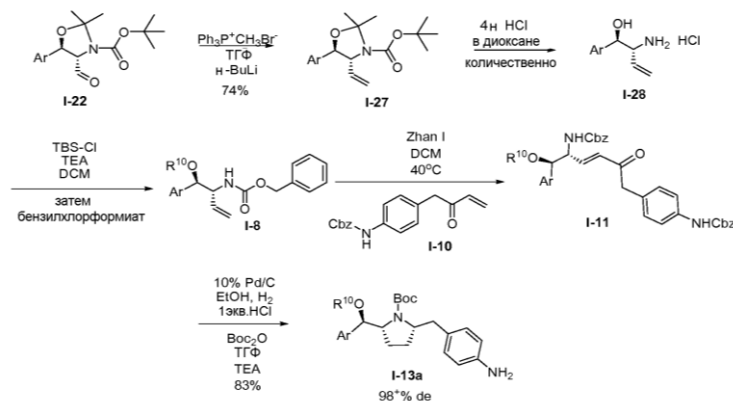
Схема V відображає в загальних рисах синтез піролідинового каркаса, який зв'язує шляхи на схемах I, III і IV, і дає піролідиновий каркас з діастереоселективністю для піролідину цис 2S, 5R.

10

Реакцію Віттіга використовують для перетворення альдегіду I-22 зі схеми IV на вініловий аналог I-27 через обробку бромідом метилтрифенілфосфонію. Після маніпуляції із захисною групою, видною на проміжній сполуці I-28, схема стає конвергентною схемі III через проміжну сполуку I-8. Потім з використанням процедур, схожих з процедурами, описаними на схемі III, можна одержати проміжну сполуку I-11. Оптимізація гідрування за рахунок введення хлороводневої кислоти і показника розбавлення до концентрації 0,15-0,30 М дає переважно піролідиновий каркас I-13a цис 2S, 5R.

15

Схема V



20

Схема VI відображає в загальних рисах спосіб синтезу проміжного ацетилену методами хімії альдолей для встановлення хіральності як гідроксильної групи, так і лівої частини піролідину. З вказаної схеми випливає, що такий еквівалентний ацетилен можна використовувати для синтезу як цис-, так і транс-піролідинів.

Комерційно доступний I-29 спочатку обробляють триметилацетилхлоридом в присутності слабкої органічної основи, такої як триетиламін, при -25°C протягом 2 годин. Послідовне додавання до суміші безводного хлориду літію і або (S)-(-)-4-бензил-, або (S)-(-)-4-феніл-2-оксазолідину і подальше поступове нагрівання до кімнатної температури протягом періоду часу від 12 до 24 годин дають імід I-30. Взаємодію зазвичай здійснюють в інертному органічному розчиннику, такому як ТГФ, в інертній атмосфері, такий як азот. Спирт I-32 одержують згідно з процедурами, описаними в літературі (див. Evans et al., J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 392-394). Наприклад, обробка I-30 безводним хлоридом магнію, триетиламіном і відповідним альдегідом I-31, таким як 3-хлорбензальдегід або бензальдегід, і хлортриметилсиланом при кімнатній температурі протягом періоду 72 години дає триметилсиліловий ефір альдольного продукту I-32. Взаємодію зазвичай здійснюють в інертному органічному розчиннику, такому як етилацетат, в інертній атмосфері, такий як азот. Обробка проміжної сполуки триметилсилілового ефіру

35

сумішшю трифтороцтової кислоти і метанолу дає потрібний спирт I-32. Гідроліз іміду I-32 досягається обробкою пероксидом літію при 0°C протягом 15-18 годин. Потім надкислоту відновлюють водним розчином сульфїту натрію, і одержують карбонову кислоту I-33. Взаємодію зазвичай здійснюють в суміші інертного органічного розчинника, такого як ТГФ, і води в інертній атмосфері, такий як азот. Конверсії I-33 в I-34 можна досягнути вибором потрібного силілівмісного захисного агента, такого як трет-бутилдиметилсилілтрифторметансульфонат, і його реакцією в присутності слабкої органічної основи, такої як DBU, при 0°C протягом періоду від 12 до 16 годин. Потім I-34 можна обробити дифенілфосфорилазидом в присутності слабкої органічної основи, такої як триетиламін, протягом 6 годин при кімнатній температурі. Додавання відповідного спирту, такого як 4-метоксибензиловий спирт, з нагріванням при 100°C протягом періоду від 12 до 16 годин дає відповідний карбамат I-35. Взаємодію зазвичай здійснюють в інертному органічному розчиннику, подібному толуолу, в інертній атмосфері, такий як азот. Матеріал утворює основу, на якій можна синтезувати піролідіновий каркас.

Схема VI

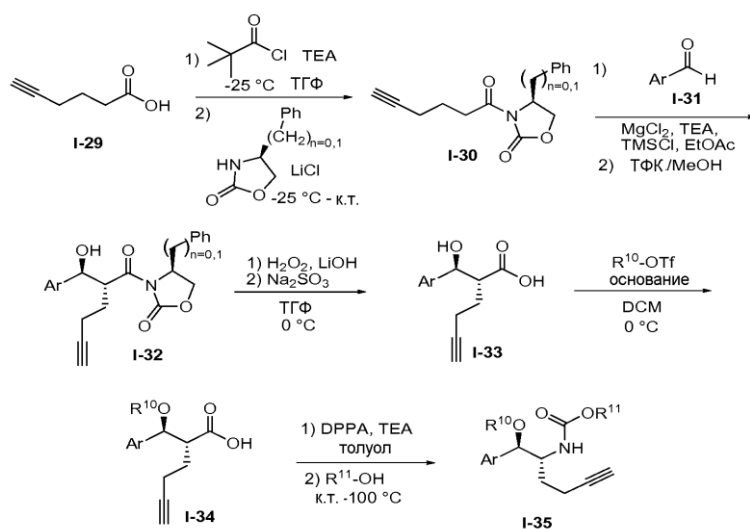
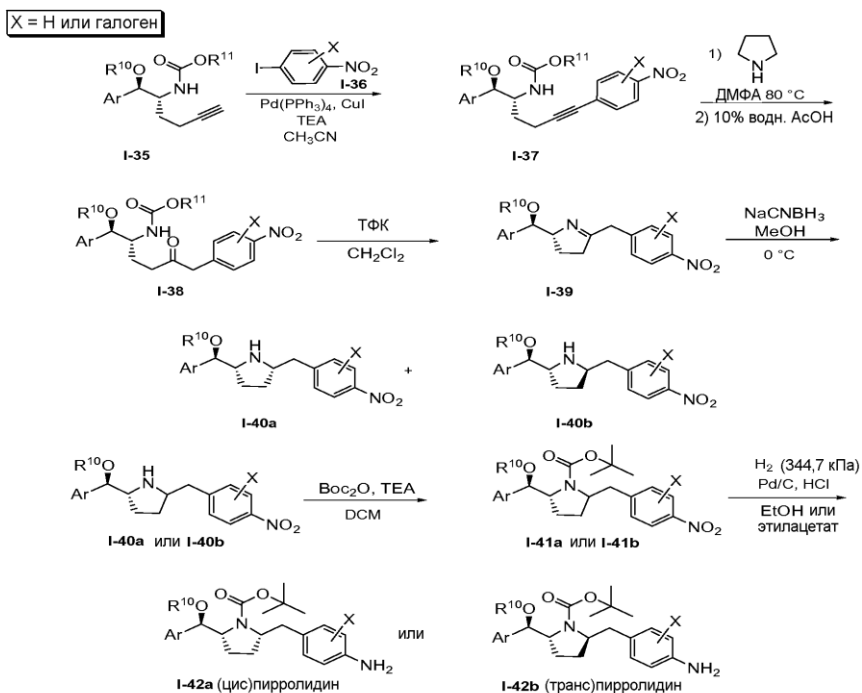


Схема VII відображає в загальних рисах використання I-35 для конверсії піролідінового каркаса. Піролідін одержують замиканням циклу через внутрішньомолекулярне відновне амінування з утворенням як цис-, так і транс-піролідину. Розділення цис- і транс-піролідину з подальшим відновленням нітрогрупи до аміну дає кінцевий потрібний піролінанілін, що використовується для синтезу аналогів. Алкін I-35 можна ввести у взаємодію в реакції типу перехресного поєднання за Сонагашира з відповідним комерційно доступним арилгалогенідом I-36 з утворенням I-37 з використанням відповідних умов реакції, відомих фахівцям в даній галузі техніки. Умови реакції можуть включати використання каталізаторів, таких як тетракис(трифенілфосфін)паладій(0), з йодидом міді(I) або без нього в присутності органічної основи, такої як триетиламін, або ацетат паладію(II), з органічною основою, такою як ацетат тетрабутиламонію, в органічному розчиннику, такому як ацетонітрил або ДМФА, в інертній атмосфері, такий як азот. Кетон I-38 можна одержати взаємодією алкіну I-37 з піролідіном при температурі 80°C в розчиннику, такому як ДМФА, протягом періоду від 3 до 6 годин. Подальша обробка 10 % водним розчином оцтової кислоти протягом періоду 15-60 хв при кімнатній температурі дає кетон I-38. Захисну групу в карбаматі I-38 можна видалити з використанням відповідних умов реакції, відомих фахівцям в даній галузі техніки, і одержати відповідний амін, який потім піддають внутрішньомолекулярному замиканню циклу з кетоном, і одержати імін I-39. Умови реакції можуть включати трифтороцтову кислоту в органічному розчиннику, такому як дихлорметан, і хлороводневу кислоту в органічному розчиннику, такому як ефір. Відновлення іміну I-39 можна досягнути обробкою ціаноборгідридом натрію в органічному розчиннику, такому як метанол, при температурі 0°C в інертній атмосфері, такий як азот, протягом періоду 18-24 годин. Це дає проміжні сполуки цис-піролідін (I-40a) і транс-піролідін (I-40b), які можна розділити хроматографією на силікагелі. I-40a є основним діастереомером, що утворився в реакції, і він є першим діастереомером, який елюється з колонки. Захисту атома азоту піролідину I-40a або I-40b групою Вос досягають обробкою трет-бутилдикарбонатом в присутності слабкої органічної основи, такої як триетиламін. Взаємодію зазвичай здійснюють в органічному розчиннику, такому як дихлорметан, в інертній атмосфері, такий як азот, і одержують продукт реакції структурної формули I-41a або I-41b. Гідрування проміжної сполуки I-41a або I-41b шляхом обробки з 10 % паладієм-на-вугіллі в присутності хлороводню при тиску

водню від ~103,4 до ~344,7 кПа (15 50 ф/д²) в розчиннику, такому як етилацетат або етанол, протягом періоду часу 8-12 годин дає I-42a або I-42b. Залежно від вибору умов галогензамісники X в цей час можуть або залишатися, або видалятися, залежно від переважної кінцевої проміжної сполуки.

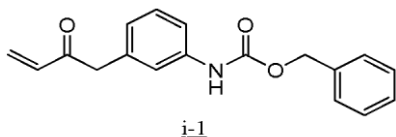
Схема VII



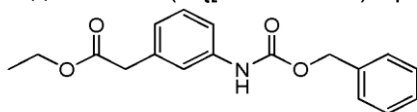
У деяких випадках порядок здійснення реакційних схем може змінюватися для полегшення взаємодії або для того, щоб уникнути небажаних продуктів реакції. Наведені далі приклади даються для того, щоб винахід можна було зрозуміти більш повно. Наведені приклади є тільки пояснювальними і не повинні розглядатися як такі, що обмежують винахід будь-яким чином.

Проміжна сполука 1

Бензил[3-(2-оксобут-3-ен-1-іл)феніл]карбамат (i-1)

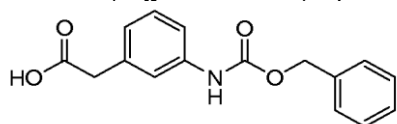


Стадія А. Етил(3-[[бензилокси)карбоніл]аміно}феніл)ацетат



До розчину метил(3-амінофеніл)ацетату (25 г, 140 ммоль) в 250 мл безводного DCM додають DIEA (28,5 мл, 155 ммоль), і одержаний розчин охолоджують до 0°C і поміщують в атмосферу азоту. Потім до такого охолодженого розчину додають бензилхлорформіат (21,1 мл, 148 ммоль), і одержану суміш перемішують протягом ночі, дозволяючи нагріватися до кімнатної температури. Реакційну суміш промивають 1 М HCL, водою і потім сольовим розчином. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. У додатковому очищенні немає необхідності, і матеріал (44 г, 99 %) використовують як він є на наступній стадії реакції. PX-MC: m/z (ES) 314 (MH)⁺, 336 (MNa)⁺.

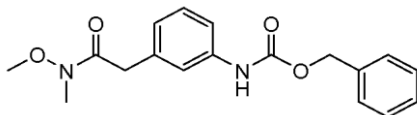
Стадія В. (3-[[Бензилокси)карбоніл]аміно}феніл)оцтова кислота



До розчину 44,0 г (140 ммоль) етил(3-[[бензилокси)карбоніл]аміно}феніл)ацетату (зі стадії А)

в ТГФ, етанолі і воді (1:1:1, 1500 мл) додають твердий LiOH (16,8 г, 700 ммоль), і одержаний розчин гріють при 60°C на масляній бані протягом 3 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури протягом ночі, і потім поступово додають 40 мл концентрованої HCl, підтримуючи температуру нижче 25°C, доти, поки рН розчину не стане приблизно 2-3. Екстрагують суміш етилацетатом (3×750 мл), потім екстракти об'єднують, і органічну фазу промивають водою і потім сольовим розчином. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Вказану в заголовку сполуку (24,7 г, 87 %) використовують на наступній стадії реакції без додаткового очищення. РХ-МС: m/z (ES) 286 (MH)⁺, 308 (MNa)⁺.

Стадія С. Бензил(3-{2-[метокси(метил)аміно]-2-оксоетил}феніл)карбамат



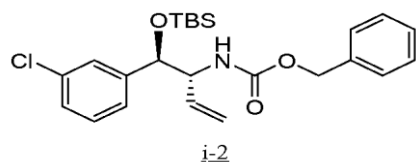
До суспензії 24,7 г (87 ммоль) (3-{[бензилокси]карбоніл}аміно)феніл)оцтової кислоти (зі стадії В) в 200 мл дихлорметану додають триетиламін (30,2 мл, 173 ммоль), що призводить до деякого виділення тепла (+5°C), і суспензія стає розчином. Після охолодження протягом 10 хв до розчину додають НОВт (13,2 г, 87 ммоль) і гідрохлорид N, О-диметилгідроксиламіну (8,5 г, 87 ммоль) і потім EDC (16,6 г, 87 ммоль), і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері азоту. Розчин переносять в ділильну лійку і промивають 1 М HCl, що спричиняє утворення емульсії. Додають метанол для руйнування емульсії, і водну фазу відділяють. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Перекристалізація залишку з 1000 мл 70 % гексану в етилацетаті (нагрівання до температури утворення флегми і подальше охолодження до кімнатної температури протягом ночі) дає вказану в заголовку сполуку (21 г, 74 %) у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС: m/z (ES) 329 (MH)⁺.

Стадія D. Бензил[3-(2-оксобут-3-ен-1-іл)феніл]карбамат (i-1)

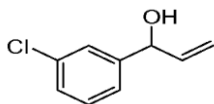
До охолодженого до 0°C на бані зі сумішшю води і льоду розчину 15 г (45,7 ммоль) бензил(3-{2-[метокси(метил)аміно]-2-оксоетил}феніл)карбамату (зі стадії С) в 1000 мл безводного ТГФ в атмосфері азоту додають по краплях через канюлю 1,0 М розчин вінілмагнійброміду (100 мл в ТГФ, 100 ммоль), і одержаний розчин перемішують протягом 1 години при 0°C. Реакцію гасять поступовим додаванням 500 мл 1 М HCl, підтримуючи температуру нижче 5°C, і суміш перемішують протягом 30 хв. Потім суміш екстрагують етилацетатом, і об'єднані органічні шари промивають водою, а потім сольовим розчином. Потім органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують флеш-хроматографією на Biotage 75M з елюванням сумішшю 30 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку (11 г, 78 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС: m/z (ES) 310 (MH)⁺, 332 (MNa)⁺, ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,44-7,36 (м, 7H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,70 (ушир.с, 1H), 6,44 (дд, J=10,5, 17,6 Гц, 1H), 6,32 (дд, J=1,1, 17,6 Гц, 1H), 5,85 (дд, J=1,1, 10,5 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,86 (с, 2H).

Проміжна сполука 2

((1R)-1-[(R)-[трет-Бутил(диметил)силіл]окси](3-хлорфеніл)метил]проп-2-ен-1-іл)карбамат (i-2)



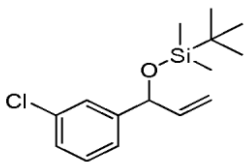
Стадія А. 1-(3-Хлорфеніл)проп-2-ен-1-ол



До охолодженого розчину 3-хлорбензальдегіду (22,5 г, 160 ммоль) в 100 мл безводного ТГФ в інертній атмосфері азоту поступово через шприц додають 1,6 М розчин вінілмагнійхлориду в ТГФ (100 мл, 160 ммоль), і розчин перемішують протягом трьох годин, залишаючи нагріватися до кімнатної температури. Реакцію гасять насиченим розчином хлориду амонію, і органічний шар відділяють, суміш екстрагують етилацетатом (2×200 мл), і органічні шари об'єднують, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Очищення РХСД Horizon з колонкою з силікагелієм 40M+ з використанням елювання з градієнтом сумішами 0-40 %

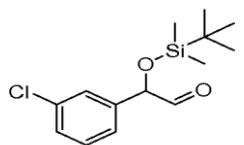
етилацетату в гексані дає вказану в заголовку сполуку (22,4 г, 44 %). m/z (ES) 168, 170 (M, $M+2$)⁺, 190, 192 (MNa, MNa+2)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,38 (с, 1H), 7,35-7,22 (м, 3H), 5,90 (ddd, J=7,3, 10,0, 17,4 Гц, 1H), 5,38 (д, J=17,5 Гц, 1H), 5,18 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,15 (д, J=10,1 Гц, 1H), 0,96 (с, 9H), 0,18 (с, 3H), 0,08 (с, 3H).

5 Стадія В. трет-Бутил{[1-(3-хлорфеніл)проп-2-ен-1-іл]окси}диметилсилан



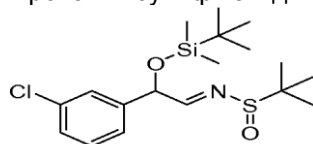
До розчину 22,4 г (133 ммоль) 1-(3-хлорфеніл)проп-2-ен-1-олу (зі стадії А) в 90 мл безводного ДМФА додають трет-бутилдиметилсилілхлорид (20,0 г, 133 ммоль) і імідазол (18,1 г, 266 ммоль), і одержаний розчин перемішують протягом ночі в атмосфері азоту при кімнатній температурі. Суміш промивають водою і екстрагують етилацетатом. Органічний шар відділяють, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою флеш-хроматографією на силікагелі з елюванням з градієнтом сумішами 0-15 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку (16,6 г, 46 %). m/z (ES) 282, 284 (M, $M+2$)⁺; 151, 153 (M-OTBS, M-OTBS+2)⁺.

15 Стадія С. {[трет-Бутил(диметил)силіл]окси}(3-хлорфеніл)ацетальдегід



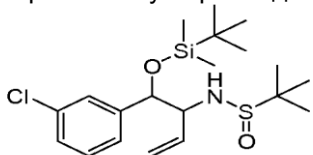
Через розчин 4,0 г (14,2 ммоль) трет-бутил{[1-(3-хлорфеніл)проп-2-ен-1-іл]окси}диметилсилану (зі стадії В) в дихлорметані, охолоджену до -78°C на бані сухий лід/ацетон, барботують газ озон доти, поки розчин не буде зберігати світло-синій колір. Потім через розчин барботують газ азот доти, поки він не стане знову прозорим. До розчину додають метилсульфід, і одержану суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Матеріал концентрують у вакуумі, залишок очищують РХСД Horizon на колонці з силікагелі 40M+ з елюванням з градієнтом сумішами 0-50 % етилацетату в гексані, і одержують продукт реакції (3,57 г, 89 %).

25 Стадія D. N-[(1E)-2-{[трет-Бутил(диметил)силіл]окси}-2-(3-хлорфеніл)етиліден]-2-метилпропан-2-сульфінамід



До розчину 3,0 г (10,6 ммоль) {[трет-бутил(диметил)силіл]окси}(3-хлорфеніл)ацетальдегіду (зі стадії С) і 1,3 г (10,6 ммоль) (R або S)-2-метил-2-пропансульфінаміду в 50 мл безводного дихлорметану додають сульфат міді(II) (3,4 г, 21,2 ммоль), і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 годин. Реакційну суміш промивають водою і екстрагують дихлорметаном. Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують РХСД Horizon на колонці з силікагелі 40M+ з елюванням елююючою системою з градієнтом сумішами 0-25 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку (3,26 г, 80 %). m/z (ES) 387, 390 (M, $M+2$)⁺.

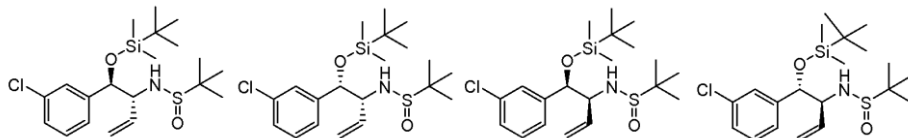
35 Стадія E. N-{1-{[трет-Бутил(диметил)силіл]окси}(3-хлорфеніл)метил}проп-2-ен-1-іл}-2-метилпропан-2-сульфінамід



До розчину 2,4 г (6,20 ммоль) N-[(1E)-2-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-2-(3-хлорфеніл)етиліден]-2-метилпропан-2-сульфінаміду (зі стадії D) в 20 мл безводного ТГФ, охолоджену до 0°C, в атмосфері азоту додають через шприц 1,6 М розчин вінілмагнійхлориду в ТГФ (3,90 мл, 6,2 ммоль), і одержану суміш перемішують протягом 1 години. Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують ще протягом години. Реакцію гасять насиченим

розчином хлориду амонію, і суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують РХСД Horizon на колонці з силікагелі 40M+ з елююванням елююючою системою з градієнтом сумішами 0-35 % етилацетату в гексані, і одержують всі чотири діастереомери у вигляді окремих ізомерів.

5 За даними ЯМР чотири одержаних продукти є діастереомерами один одного. Ізомери мітять за мірою їх елюювання з колонки на силікагелі. Ізомер, який елююваний першим, називають ізомером 1, потім ідуть ізомери 2, 3 і останній називають ізомером 4.



10 Ізомер 1: m/z (ES) 416, 418 (м, $M+2$)⁺, 438, 440 (MNa, MNa+2)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,32 (с, 1H), 7,30 (ушир.д, J=7,5, 1H), 7,26 (ушир.д, J=6,2 Гц, 2H), 7,22-7,18 (м, 1H), 5,60 (ddd, J=7,3, 10,3, 17,4 Гц, 1H), 5,15 (д, J=10,3 Гц, 1H), 5,00 (д, J=17,3 Гц, 1H), 4,57 (д, J=7,4 Гц, 1H), 3,98-3,94 (м, 2H), 1,64 (ушир.с, 1H), 1,23 (с, 9H), 0,91 (с, 9H), 0,08 (с, 3H), -0,18 (с, 3H).

15 Ізомер 2: m/z (ES) 416, 418 (м, $M+2$)⁺, 438, 440 (MNa, MNa+2)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,33-7,31 (м, 2H), 7,26 (ушир.д, J=5,0 Гц, 2H), 7,20-7,16 (м, 1H), 5,44 (ddd, J=7,2, 10,0, 17,4 Гц, 1H), 5,26 (д, що перекривається, J=7,3 Гц, 1H), 5,25 (д, що перекривається, J=17,3 Гц, 1H), 4,84 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,02 (дт, J=4,4, 7,8 Гц, 1H), 3,80 (д, J=4,4 Гц, 1H), 1,20 (с, 9H), 0,94 (с, 9H), 0,14 (с, 3H), -0,12 (с, 3H).

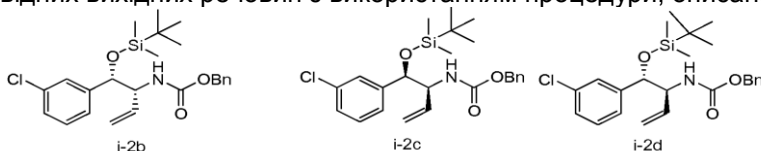
20 Ізомер 3: m/z (ES) 416, 418 (м, $M+2$)⁺, 438, 440 (MNa, MNa+2)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,32-7,29 (м, 2H), 7,26-7,24 (м, 2H), 7,22-7,20 (м, 1H), 6,04 (ddd, J=7,1, 10,4, 17,4 Гц, 1H), 5,40 (д, J=10,2 Гц, 1H), 5,32 (д, J=17,3 Гц, 1H), 4,80 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,88-3,80 (м, 1H), 3,55 (д, J=9,4 Гц, 1H), 1,09 (с, 9H), 0,95 (с, 9H), 0,09 (с, 3H), -0,10 (с, 3H).

25 Ізомер 4: m/z (ES) 416, 418 (м, $M+2$)⁺, 438, 440 (MNa, MNa+2)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,32 (с, 1H), 7,30 (ушир.д, J=7,5, 1H), 7,27-7,25 (м, 2H), 7,21-7,18 (м, 1H), 5,92 (ddd, J=7,1, 10,3, 17,4 Гц, 1H), 5,23 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,18 (д, J=17,4 Гц, 1H), 4,75 (д, J=4,2 Гц, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,33 (д, J=9,4 Гц, 1H), 1,19 (с, 9H), 0,94 (с, 9H), 0,09 (с, 3H), -0,14 (с, 3H).

Стадія F. ((1R)-1-[(R)-{трет-Бутил(диметил)силіл]окси}(3-хлорфеніл)метил]проп-2-ен-1-іл}карбамат (i-2)

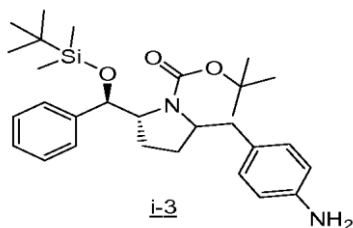
До ізомеру 1 (510 мг, 2,22 ммоль) N-{1-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси}(3-хлорфеніл)метил]проп-2-ен-1-іл}-2-метилпропан-2-сульфінамід (зі стадії E) додають 5 мл безводного 4 М розчину HCl в діоксані, і розчин перемішують протягом 15 хв при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують досуха, і додають толуол (2×5 мл) для азеотропного видалення надлишку HCl. Потім залишок розчиняють в безводному дихлорметані, створюють інертну атмосферу азоту, розчин охолоджують до 0°C на бані зі сумішшю води з льодом, і потім поступово через шприц додають бензилхлорформіат (0,32 мл, 2,22 ммоль) і потім діізопропілетиламін (1,19 мл, 6,66 ммоль), і одержаний розчин перемішують протягом 2 годин при 0°C. Розчин концентрують у вакуумі досуха, залишок очищують на препаративних пластинках (4×1000 мкм) з елююванням сумішшю 20 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку (703 мг, 71 %). m/z (ES) 446, 448 (м, $M+2$)⁺, 468, 470 (MNa, MNa+2)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,32 (с, 1H), 7,30 (ушир.д, J=7,5, 1H), 7,27-7,25 (м, 2H), 7,21-7,18 (м, 1H), 5,92 (ddd, J=7,1, 10,3, 17,4 Гц, 1H), 5,23 (д, J=10,4 Гц, 1H), 5,18 (д, J=17,4 Гц, 1H), 4,75 (д, J=4,2 Гц, 1H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,33 (д, J=9,4 Гц, 1H), 1,19 (с, 9H), 0,94 (с, 9H), 0,09 (с, 3H), -0,14 (с, 3H).

Проміжні сполуки різної стереохімії, споріднені описаним вище, можна одержати з відповідних вихідних речовин з використанням процедури, описаної вище.

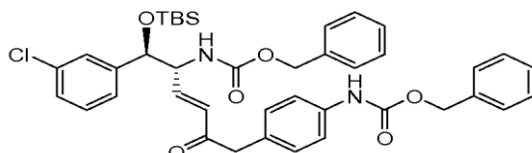


45

Проміжна сполука 3
трет-Бутил-(5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]піролідин-1-карбоксилат (i-3)



Стадія А. Бензил{4-[(3Е, 5R, 6R)-5-[[бензилокси]карбоніл]аміно-6-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-6-(3-хлорфеніл)-2-оксогекс-3-ен-1-іл]феніл}карбамат

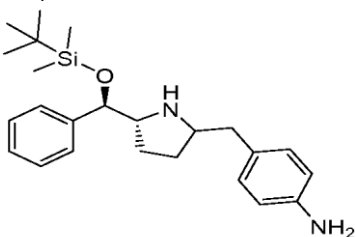


5

До розчину бензил[3-(2-оксобут-3-ен-1-іл)феніл]карбамату (i-1) (820 мг, 2,80 ммоль) і ((1R)-1-[(R)-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси](3-хлорфеніл)метил]проп-2-ен-1-іл]карбамату (i-2) (500 мг, 1,12 ммоль) в 7 мл безводного дихлорметану додають каталізатор Zhan I (740 мг, 1,12 ммоль), і одержаний зелений розчин гріють при 40°C протягом в атмосфері азоту. Реакційну суміш концентрують досуха, залишок очищують на препаративних пластинках (4×1000 мкм) з елюванням сумішшю 40 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку (348 мг, 50 %). m/z (ES) 713, 715 (M, M+2)⁺, 735, 737 (MNa, MNa+2)⁺.

10

Стадія В. 4-((5R)-5-[(R)-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси](феніл)метил]піролідін-2-іл)метил)анілін



15

До розчину 328 мг (0,46 ммоль) бензил{4-[(3Е, 5R, 6R)-5-[[бензилокси]карбоніл]аміно-6-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-6-(3-хлорфеніл)-2-оксогекс-3-ен-1-іл]феніл}карбамату (зі стадії А) в 25 мл етанолу додають 10 % паладій-на-вугіллі, і суспензію поміщують в атмосферу водню при подачі водню з балона. Реакційну суміш перемішують в атмосфері водню протягом 1 години при кімнатній температурі. ТШХ показує, що реакція пройшла повністю. Каталізатор відфільтровують з використанням шприца з фільтром з ПТФЕ, 0,45 мкм, Gilman, і промивають етанолом (4×5 мл). Фільтрат концентрують у вакуумі досуха, залишок очищують на препаративній пластинці (3×1000 мкм) з елюванням сумішшю 5 % метанолу в дихлорметані, і одержують вказану в заголовку сполуку (121 мг, 66 %). m/z (ES) 397 (MH)⁺.

20

Стадія С. трет-Бутил-(5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси](феніл)метил]піролідін-1-карбоксилат (i-3)

До розчину 121 мг (0,315 ммоль) 4-((5R)-5-[(R)-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси](феніл)метил]піролідін-2-іл)метил)аніліну (зі стадії В) в 5 мл безводного ТГФ додають трет-бутилкарбонат (69 мг, 0,315 ммоль), а потім TEA (44 мкл, 0,315 ммоль), і одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. Реакційну суміш наносять безпосередньо на препаративну пластинку (1500 мкм) і елюють сумішшю 30 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку (100 мг, 64 %). m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,40-7,30 (м, 5H), 6,75-6,68 (м, 2H), 6,56-6,51 (м, 2H), 5,52-5,48 (м, 1H), 5,32-5,28 (м, 1H), 4,16-4,06 (м, 2H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,55-3,48 (м, 2H), 2,74 (ушир.д, J=11,8 Гц, 1H), 2,44 (ушир.д, J=11,8 Гц, 1H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,60 (с, 9H), 1,50-1,42 (м, 1H), 1,32-1,22 (м, 2H), 1,10-1,02 (м, 1H), 0,95 (с, 9H), 0,08 (с, 3H), -0,15 (с, 3H).

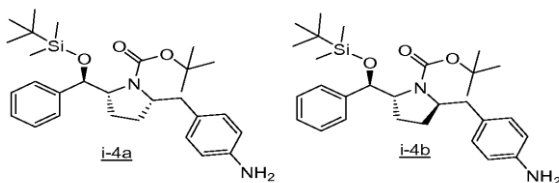
35

Розділення проміжних сполук 4a і 4b

трет-Бутил-(2S,5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси](феніл)метил]піролідін-1-карбоксилат (i-4a)
трет-Бутил-(2R,5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-[[трет-

40

бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]піролідин-1-карбоксилат (i-4b)



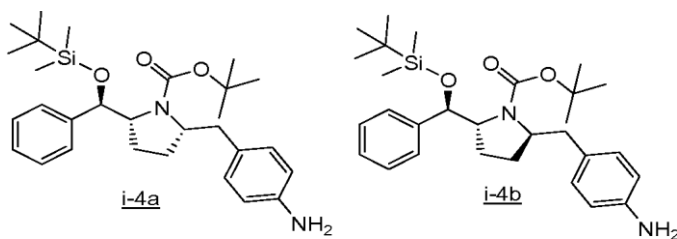
Стадія А. трет-Бутил-(2S,5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]піролідин-1-карбоксилат (i-4a) і трет-бутил-(2R, 5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]піролідин-1-карбоксилат (i-4b)

Проміжну сполуку i-3 (трет-бутил-(5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]піролідин-1-карбоксилат (суміш цис і транс, 4:1) розчиняють в метанолі і очищують методом SFC (надкритична), Berger Multigram, з використанням елюенту суміші 30 % метанолу:60 % діоксиду вуглецю, і два стереоізомери розділяють. Перший ізомер, елюований з колонки, називають міноним ізомером 1 і другий ізомер називають основним ізомером 2.

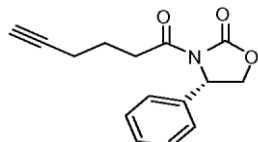
i-4a: m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺, ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,40-7,30 (м, 5H), 6,75-6,68 (м, 2H), 6,56-6,51 (м, 2H), 5,52-5,48 (м, 1H), 5,32-5,28 (м, 1H), 4,16-4,06 (м, 2H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,55-3,48 (м, 2H), 2,74 (ушир.д, J=11,8 Гц, 1H), 2,44 (ушир.д, J=11,8 Гц, 1H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,60 (с, 9H), 1,50-1,42 (м, 1H), 1,32-1,22 (м, 2H), 1,10-1,02 (м, 1H), 0,95 (с, 9H), 0,92 (д, J=11,8 Гц, 1H), 0,12 (ушир.д, J=14,0 Гц, 3H), -0,04 (с, 3H). Елюється 8,70 хв на SFC, ізомер 2.

i-4b: m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺, ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,40-7,30 (м, 5H), 6,76-6,68 (м, 2H), 6,56-6,51 (м, 2H), 5,52-5,48 (м, 1H), 5,32-5,28 (м, 1H), 4,16-4,06 (м, 2H), 3,88-3,82 (м, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,60-3,46 (м, 2H), 2,72 (ушир.д, J=12,0 Гц, 1H), 2,44 (ушир.д, J=12,2 Гц, 1H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,64 (с, 9H), 1,50-1,42 (м, 1H), 1,32-1,22 (м, 2H), 1,10-1,02 (м, 1H), 0,95 (с, 9H), 0,14 (ушир.д, J=13,8 Гц, 3H), 0,09 (с, 3H). Елюється 7,78 хв на SFC, ізомер 1.

Синтез проміжної сполуки 4a і проміжної сполуки 4b
трет-Бутил-(2S, 5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]піролідин-1-карбоксилат (i-4a);
трет-бутил-(2R, 5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]піролідин-1-карбоксилат (i-4b)



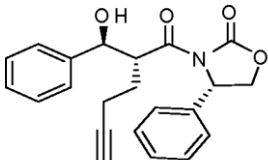
Стадія А. (4S)-3-Гекс-5-іноіл-4-феніл-1,3-оксазолідин-2-он



До розчину 69,0 г (615 ммоль) 5-гексинової кислоти і 214 мл (1540 ммоль) триетиламіну в 1,0 л безводного тетрагідрофурану при -25°C в атмосфері азоту протягом 20 хв додають 83,0 мл (677 ммоль) триметилацетилхлориду. Після додавання утворюється білий осад, і одержану суспензію перемішують протягом 2 годин. Потім послідовно додають 28,7 г (677 ммоль) безводного хлориду літію і 100,0 г (615,0 ммоль) (4S)-4-феніл-1,3-оксазолідин-2-ону, і суміш поступово нагрівають до температури навколишнього середовища протягом 12 годин. Всі леткі речовини видаляють у вакуумі, і залишок розбавляють водою (1 л) і екстрагують етилацетатом (3×300 мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином (250 мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Сирий залишок очищують

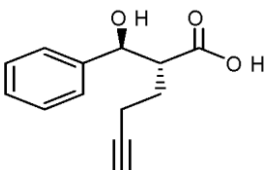
хроматографією на силікагелі з елююванням з градієнтом сумішами 5-50 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (135 г, 85,4 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,40-7,37 (м, 2H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,31-7,28 (м, 2H), 5,42 (дд, $J=8,9, 3,7$ Гц, 1H), 4,69 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,28 (дд, $J=9,2, 3,7$ Гц, 1H), 3,13-3,02 (м, 2H), 2,24-2,21 (м, 2H), 1,94 (т, $J=2,6$ Гц, 1H), 1,84 (квінтет, $J=7,1$ Гц, 2H). PX-MC: m/z (ES) 258,2 (MH) $^+$.

Стадія В. (4S)-3-((2R)-2-[(S)-Гідрокси(феніл)метил]гекс-5-иноіл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-2-он



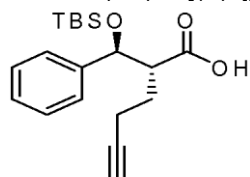
До розчину 56,8 г (221 ммоль) (4S)-3-гекс-5-иноіл-4-феніл-1,3-оксазолідин-2-ону з описаної вище стадії А в 265 мл безводного етилацетату при перемішуванні при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту додають 6,31 г (66,2 ммоль) безводного хлориду магнію, 61,5 мл (442 ммоль) триетиламіну, 26,9 мл (265 ммоль) бензальдегіду і 42,3 мл (331 ммоль) хлортриметилсилану, і одержану суміш перемішують протягом 72 годин. Неоднорідну реакційну суміш фільтрують через 300-мл шар силікагелю з елююванням ще 1 л етилацетату. Фільтрат упарюють у вакуумі досуха, і залишок суспендують в 265 мл метанолу і 10 мл трифтороцтової кислоти. Одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 5 годин, протягом яких реакційна суміш стає однорідною. Потім всі леткі речовини видаляють у вакуумі, залишок очищують хроматографією на силікагелі з елююванням з градієнтом сумішами 5-15 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (65,0 г, 81,2 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,30-7,28 (м, 8H), 7,09-7,07 (м, 2H), 5,42 (дд, $J=8,7, 3,7$ Гц, 1H), 4,76-4,72 (м, 1H), 4,72-4,67 (м, 1H), 4,65 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,18 (дд, $J=8,7, 3,7$ Гц, 1H), 3,05 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 2,24 (тд, $J=7,1, 2,5$ Гц, 2H), 2,00-1,93 (м, 2H), 1,67-1,61 (м, 1H). PX-MC: m/z (ES) 346,1 (MH-H $_2$ O) $^+$, 386,0 (MNa) $^+$.

Стадія С. (2R)-2-[(S)-Гідрокси(феніл)метил]гекс-5-инова кислота



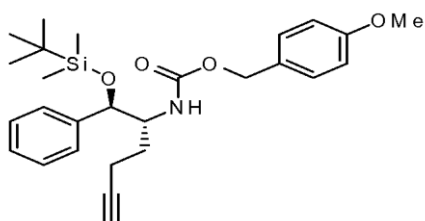
До розчину 65,0 г (179 ммоль) (4S)-3-((2R)-2-[(S)-гідрокси(феніл)метил]гекс-5-иноіл)-4-феніл-1,3-оксазолідин-2-ону з описаної вище стадії В в 1050 мл суміші безводного тетрагідрофурану з водою, 20: 1, при перемішуванні при 0°C в атмосфері азоту додають 77,0 мл (894 ммоль) 35 % водного розчину пероксиду водню зі швидкістю, досить повільною для того, щоб підтримувати внутрішню температуру нижче 3°C. Потім додають 395 мл (395 ммоль) 1,0 М водного розчину гідроксиду літію зі швидкістю, досить повільною для того, щоб підтримувати внутрішню температуру реакційної суміші нижче 5°C, і одержану суміш перемішують протягом 3 годин при 0°C. Реакцію гасять 755 мл (984 ммоль) 1,3 М водного розчину сульфату натрію зі швидкістю, досить повільною для того, щоб підтримувати внутрішню температуру суміші нижче 5°C. Всі леткі речовини видаляють у вакуумі, і водну фазу, що залишилася, екстрагують етилацетатом (3×200 мл). Потім водну фазу охолоджують до 0°C і підкислюють 6 М соляною кислотою доти, поки не досягнуть рН 3. Потім водну фазу екстрагують етилацетатом (3×300 мл), і об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином (100 мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі. Залишок очищують хроматографією на силікагелі з елююванням з градієнтом сумішами 5-10 % етилацетату і 3 % оцтової кислоти в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної смоли (32,0 г, 82,0 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,39-7,28 (м, 5H), 4,85 (д, $J=8,2$, 1H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,29-2,15 (м, 2H), 1,97 (т, $J=2,5$ Гц, 1H), 1,93-1,82 (м, 1H), 1,62-1,55 (м, 1H). PX-MC: m/z (ES) 201,0 (MH-H $_2$ O) $^+$.

Стадія D. (2R)-2-[(S)-[трет-Бутил(диметил)силіл]окси](феніл)метил]гекс-5-инова кислота



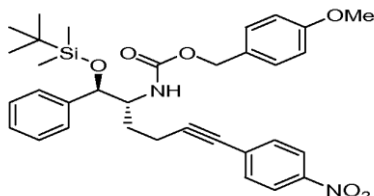
До розчину 32,0 г (147 ммоль) (2R)-2-[(S)-гідрокси(феніл)метил]гекс-5-инової кислоти з описаної вище стадії С в 500 мл безводного ацетонітрилу при перемішуванні при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту додають 77,0 мл (513 ммоль) 1,8-діазабцикло[5.4.0]ундец-7-ену і потім 66,3 г (440 ммоль) трет-бутилдиметилсилілхлориду в три
 5 прийоми протягом 10 хв. Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин і потім упарюють у вакуумі для видалення всіх летких речовин. Залишок розбавляють 300 мл дихлорметану і 100 мл води. До суміші додають 1,0 М водного розчину соляну кислоту доти, поки не досягнуть рН 3. Фази розділяють, і водну фазу екстрагують дихлорметаном (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл) і потім сушать над сульфатом
 10 магнію. Після фільтрації і упарювання у вакуумі залишок розчиняють в 350 мл метанолу, і додають 350 мл (280 ммоль) 0,8 М водного розчину карбонату калію. Одержану суміш перемішують протягом 1,5 години і потім упарюють у вакуумі для видалення всіх летких речовин. Залишок розбавляють 300 мл дихлорметану, і водну фазу підкислюють 5,0 М водного розчину соляною кислотою доти, поки не досягнуть рН 3. Фази розділяють, і водну фазу
 15 екстрагують дихлорметаном (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (50 мл) і сольовим розчином (50 мл), потім сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі. Залишок очищують хроматографією на силікагелі з елююванням з градієнтом сумішами 3-15 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (42,3 г, 86,6 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,36-7,27 (м, 5H), 4,78 (д, J=8,7, 1H), 2,90-2,86 (м, 1H), 2,19-2,11 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 1H), 1,90 (т, J=2,6 Гц, 1H), 1,75-1,67 (м, 1H),
 20 1,41-1,34 (м, 1H), 0,83 (с, 9H), 0,02 (с, 3H), -0,27 (с, 3H). PX-MC: m/z (ES) 333,2 (MH)⁺.

Стадія Е. 4-Метоксибензил-[(1R)-1-[(R)-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]пент-4-ин-1-іл]карбамат



До розчину 40,0 г (120 ммоль) (2R)-2-[(S)-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]гекс-5-инової кислоти з описаної вище стадії D і 33,5 мл (241 ммоль) триетиламіну в 400 мл безводного толуолу при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту додають 37,5 мл (132 ммоль) дифенілфосфорилазиду. Суміш перемішують протягом 5 годин, і потім додають 37,5 мл (301 ммоль) 4-метоксибензилового
 30 спирту. Одержану суміш гріють при 105°C протягом 16 годин, охолоджують до температури навколишнього середовища і потім розбавляють 250 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Фази розділяють, і водну фазу екстрагують етилацетатом (2×150 мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (100 мл) і сольовим розчином (100 мл), потім сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі. Сирий залишок очищують
 35 хроматографією на силікагелі з елююванням з градієнтом сумішами 3-10 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (50,9 г, 90,5 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 7,28-7,21 (м, 7H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,77-4,59 (м, 2H), 3,89-3,84 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,30-2,22 (м, 2H), 1,95 (м, 1H), 1,91-1,85 (м, 1H), 1,57-1,50 (м, 1H), 0,89 (с, 9H), 0,06 (с, 3H), -0,15 (с, 3H). PX-MC: m/z (ES) 468,1 (MH)⁺, 490,0 (MNa)⁺.

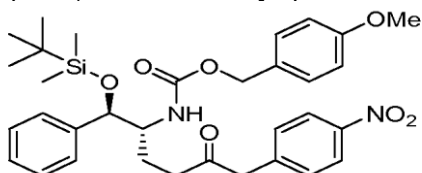
Стадія F. 4-Метоксибензил-[(1R)-1-[(R)-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]-5-(4-нітрофеніл)пент-4-ин-1-іл]карбамат



До розчину ацетилену (зі стадії Е, 40 г, 80 ммоль) і 4-йоднітробензолу (21,8 г, 88 ммоль) в безводному ДМФА (500 мл) додають триетиламін (111 мл, 797 ммоль). Додають Pd(dppf)Cl₂ (1,95 г, 2,39 ммоль) і йодид міді(I) (910 мг, 4,78 ммоль), і суміш знегажують азотом (барботування 15 хв), і одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 5
 45 годин. Суміш виливають у воду (1200 мл) і екстрагують EtOAc (3×300 мл). Потім об'єднані органічні шари промивають водою (2×500 мл) і насиченим розчином NaCl (200 мл), сушать над

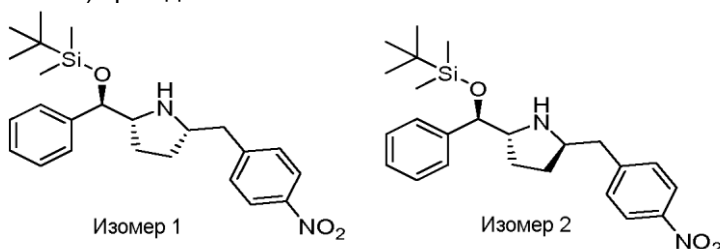
сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі. Залишок очищують РХСД (Horizon Biotage 2x Flash 65i) з елюванням з градієнтом сумішами 0-30 % етилацетату в гексані, і одержують 41 г (84 %) темно-червоного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 8,11-8,04 (м, 2H), 7,94-8,01 (м, 1H), 7,38-7,21 (м, 8H), 6,87 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,77-4,59 (м, 2H), 4,00-3,95 (м, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,56 (т, $J=7,1$ Гц, $H = 2\text{H}$), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,66-1,61 (м, 1H), 0,93 (с, 9H), 0,10 (с, 3H), -0,10 (с, 3H). РХ-МС: m/z (ES) 589,3 (MH^+), 611,2 (MNa^+).

Стадія G. 4-Метоксибензил-[(1R)-1-[(R)-[трет-бутил(диметил)силіл]окси](феніл)метил]-5-(4-нітрофеніл)-4-оксопентил]карбамат



До розчину нітрофенілацетилену (зі стадії F, 41 г, 65,5 ммоль) в ДМФА (40 мл) додають піролідін (14 мл, 196,5 ммоль), і одержану суміш гріють при 80°C протягом 3 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, додають 10 % розчин оцтової кислоти у воді (110 мл), і одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі ще протягом 3 годин. Суміш виливають у воду (300 мл) і екстрагують EtOAc (3x250 мл); об'єднані EtOAc шари промивають водою (2x250 мл) і насиченим розчином NaCl (100 мл), сушать над MgSO_4 , фільтрують і упарюють. Залишок очищують Horizon Flash 75 з елюванням з підвищенням від 100 % гексану до суміші 50 % EtOAc в гексані, і одержують 34 г (81 %) темно-оранжевого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 8,17-8,14 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 9H), 6,87 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,96 (д, $J=12,2$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J=12,1$ Гц, 1H), 4,72 (д, $J=3$ Гц, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,71-3,77 (м, 2H), 2,65-2,52 (м, 2H), 1,97-1,92 (м, 1H), 1,72-1,60 (м, 1H), 0,93 (с, 9H), 0,05 (с, 3H), -0,13 (с, 3H).

Стадія H. (2R, 5S)-2-[(R)-[трет-Бутил(диметил)силіл]окси](феніл)метил]-5-(4-нітробензил)піролідін і (2R, 5R)-2-[(R)-[трет-бутил(диметил)силіл]окси](феніл)метил]-5-(4-нітробензил)піролідін

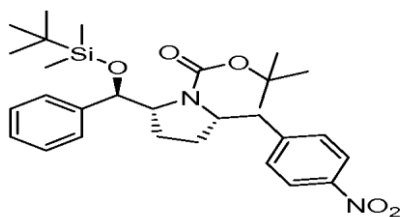


До розчину кетоаміну із захисною групою MOZ (зі стадії G, 34 г, 56 ммоль) в DCM (350 мл) додають ТФК (256 мл), і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Розчин упарюють у вакуумі, і залишок обробляють DCM і насиченим розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушать над MgSO_4 , фільтрують і упарюють. Залишок розчиняють в MeOH (750 мл) і охолоджують до 0°C на бані зі сумішшю води з льодом. Потім додають ціаноборгідрид натрію (21,2 г, 337 ммоль), і одержану суміш перемішують протягом ночі, дозволяючи нагріватися до кімнатної температури. Реакцію гасять, додаючи воду, і органічні леткі речовини видаляють у вакуумі. Потім водний шар екстрагують EtOAc (x2), і об'єднані EtOAc шари промивають насиченим розчином NaCl, сушать над MgSO_4 , фільтрують і упарюють у вакуумі. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: градієнт з підвищенням від 100 % гексану до суміші 35 % EtOAc в гексані), і одержують 16,4 г (63,4 %) першого ізомеру (2R, 5S)-2-[(R)-[трет-бутил(диметил)силіл]окси](феніл)метил]-5-(4-нітробензил)піролідину і 3,1 г (12 %) другого ізомеру (2R, 5R)-2-[(R)-[трет-бутил(диметил)силіл]окси](феніл)метил]-5-(4-нітробензил)піролідину.

Ізомер 1 - РХ-МС: m/z (ES) 427,3 (MH^+)

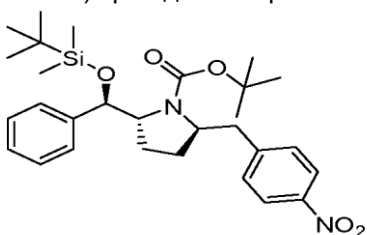
Ізомер 2 - РХ-МС: m/z (ES) 427,3 (MH^+)

Стадія I. трет-Бутил-(2R, 5S)-2-[(R)-[трет-бутил(диметил)силіл]окси](феніл)метил]-5-(4-нітробензил)піролідін-1-карбоксилат



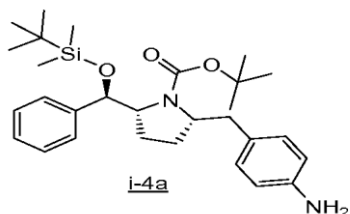
До розчину (2R, 5S)-2-[(R)-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]-5-(4-нітробензил)піролідину (12 г, 42,5 ммоль) в безводному ТГФ додають Вос-ангідрид (9,3 г, 42,5 ммоль), а потім TEA (17,76 мл, 127,4 ммоль), і одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 2 годин. Суміш промивають водою (100 мл) і екстрагують етилацетатом (2×200 мл). Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують РХСД Horizon Biotage (колонка з силікагелієм 65і) з елюванням з градієнтом сумішами 20-75 % етилацетату в гексані, і одержують потрібний продукт. РХ-МС: m/z (ES) 527,3 (MH)⁺, 549,2 (MNa)⁺.

Стадія J. трет-Бутил-(2R, 5R)-2-[(R)-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]-5-(4-нітробензил)піролідин-1-карбоксилат



Вказану в заголовку сполуку одержують таким самим способом, як на стадії I, але замінюючи цис-ізомер піролідину на транс-ізомер (2R, 5R)-2-[(R)-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]-5-(4-нітробензил)піролідину. РХ-МС: m/z (ES) 527,3 (MH)⁺, 549,2 (MNa)⁺.

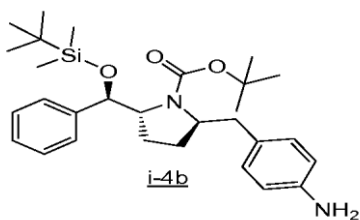
Стадія K. трет-Бутил-(2S, 5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]піролідин-1-карбоксилат (i-4a)



У 500-мл качалочну колбу Парра завантажують 10 % Pd/C (4,75 г, і до нього додають 100 мл метанолу, щоб він закрит каталізатор. Потім до суспензії додають розчин проміжної нітросполуки зі стадії I (8,5 г, 18,5 ммоль) в метанолі (80 мл) і потім 15,4 мл 1,0 М розчину хлороводню в метанолі. У реакційній судині створюють тиск водню ~344,7 кПа (50 ф/д²), і суміш перемішують протягом ночі. Беруть аліквоту і аналізують РХ-МС, яка показує, що реакція завершена.

Каталізатор відфільтровують з використанням целіту, який промивають метанолом (2×100 мл). Фільтрат концентрують досуха, і продукт реакції очищують РХСД Horizon (колонка з силікагелієм 65і) з елюванням з градієнтом, що підіймається від 0 % до 30 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку (6,2 г, 72 %). m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Boc)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,38-7,29 (м, 5H), 6,76-6,68 (м, 2H), 6,55-6,50 (м, 2H), 5,52-5,49 (м, 1H), 5,30-5,27 (м, 1H), 4,15-4,05 (м, 2H), 3,86-3,81 (м, 1H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,55-3,47 (м, 2H), 2,74 (ушир.д, J=11,7 Гц, 1H), 2,44 (ушир.д, J=11,7 Гц, 1H), 2,05-1,93 (м, 1H), 1,90-1,83 (м, 1H), 1,60 (с, 9H), 1,50-1,42 (м, 1H), 1,31-1,21 (м, 2H), 1,10-1,02 (м, 1H), 0,95 (с, 9H), 0,92 (д, J=11,8 Гц, 1H), 0,13 (ушир.д, J=14,0 Гц, 3H), -0,05 (с, 3H).

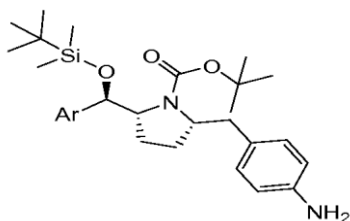
Стадія L. трет-Бутил-(2R, 5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]піролідин-1-карбоксилат (i-4b)



Вказану в заголовку сполуку одержують таким самим способом, як на стадії К, але замінюючи цис-ізомер піролідину на транс-ізомер трет-бутил-(2R, 5R)-2-[(R)-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]-5-(4-нітробензил)піролідін-1-карбоксилату. m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M-Вос)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,41-7,30 (м, 5H), 6,73-6,67 (м, 2H), 6,56-6,50 (м, 2H), 5,52-5,48 (м, 1H), 5,33-5,28 (м, 1H), 4,15-4,06 (м, 2H), 3,86-3,81 (м, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,59-3,46 (м, 2H), 2,72 (ушир.д, J=12,0 Гц, 1H), 2,44 (ушир.д, J=12,0 Гц, 1H), 2,05-1,93 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 1,64 (с, 9H), 1,49-1,42 (м, 1H), 1,32-1,20 (м, 2H), 1,10-1,02 (м, 1H), 0,95 (с, 9H), 0,14 (ушир.д, J=13,7 Гц, 3H), 0,10 (с, 3H).

Вказані далі проміжні сполуки одержують з відповідних вихідних речовин з використанням процедур, описаних вище для проміжної сполуки i-4a.

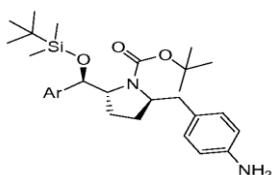
Таблиця 1



Промежуточное соединение	Ar	Вычисл. масса	MS (e/z) (MH) ⁺
i-4c		514.30	515.30
i-4d		514.30	515.30
i-4e		532.30	533.30
i-4f		532.30	533.30

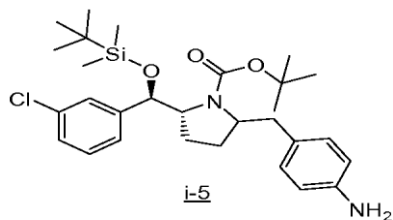
Вказані далі проміжні сполуки одержують з відповідних вихідних речовин з використанням процедур, описаних вище для проміжної сполуки i-4b.

Таблиця 2



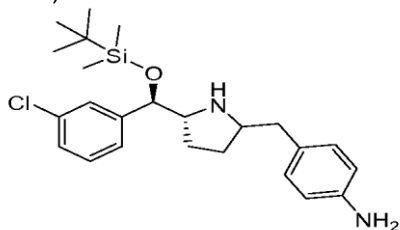
Промежуточное соединение	Ar	Вычисл. масса	MS (e/z) (MH) ⁺
i-4g		514.30	515.30
i-4h		514.30	515.30

Проміжна сполука 5
трет-Бутил-(5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-{трет-бутил(диметил)силіл}окси}(3-хлорфеніл)метил]піролідин-1-карбоксилат (i-5)



5

Стадія А. 4-((5R)-5-[(R)-{трет-Бутил(диметил)силіл}окси}(3-хлорфеніл)метил]піролідин-2-іл)метил)анілін



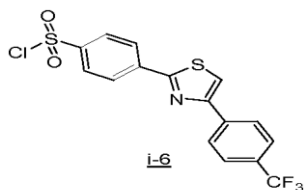
До розчину 100 мг (0,15 ммоль) бензил{4-[(3E, 5R, 6R)-5-[[бензилокси]карбоніл]аміно-6-
10 {трет-бутил(диметил)силіл}окси}-6-(3-хлорфеніл)-2-оксогекс-3-ен-1-іл}феніл}карбамату (зі стадії А, i-3) в 8 мл етилацетату додають 10 % паладій-на-вугіллі, і над суспензією створюють атмосферу водню воднем з балона. Реакційну суміш перемішують в атмосфері водню протягом 8 годин при кімнатній температурі. Каталізатор відфільтровують з використанням шприца з ПТФЕ фільтром Gilmen 0,45 мкм і промивають його етилацетатом (4×2 мл). Фільтрат
15 концентрують у вакуумі досуха, залишок очищують на препаративній пластинці (1000 мкм) з елюванням сумішшю 5 % метанолу в дихлорметані, і одержують вказану в заголовку сполуку (33 мг, 51 %). m/z (ES) 430, 432 (M, M+2)⁺.

Стадія В. трет-Бутил-(5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-{трет-бутил(диметил)силіл}окси}(3-хлорфеніл)метил]піролідинкарбоксилат (i-5)

20 До розчину 33 мг (0,07 ммоль) 4-((5R)-5-[(R)-{трет-бутил(диметил)силіл}окси}(3-хлорфеніл)метил]піролідин-2-іл)метил)аніліну (зі стадії А) в 1 мл безводного ТГФ додають трет-бутилкарбонат (15,3 мг, 0,07 ммоль), а потім ТЕА (13 мкл, 0,07 ммоль), і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ночі. Реакційну суміш
25 вміщують безпосередньо на препаративну пластинку (500 мкм) і елюють сумішшю 30 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку (25 мг, 78 %). m/z (ES) 530, 532 (M, M+2)⁺, 430, 432 (M-Вос, M-Вос+2)⁺.

Проміжна сполука 6

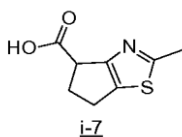
4-{4-[4-(Трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-2-іл}бензолсульфонілхлорид (i-6)



30 Проміжну сполуку 6 можна одержати згідно з процедурами, описаними в літературі, наприклад, в Ikemoto et al., Tetrahedron, 2003, 59, 1317-1325.

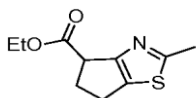
Проміжна сполука 7

2-Метил-5,6-дигідро-4Н-циклопента[α][1,3]тіазол-4-карбонова кислота (i-7)



35

Стадія А. Етил-2-метил-5,6-дигідро-4Н-циклопента[α][1,3]тіазол-4-карбоксилат



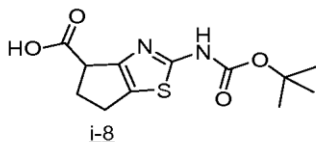
До розчину етил-2-оксоциклопентан-2-карбоксилату (56 г, 359 ммоль) в хлороформі (500 мл), охолоджену до 0°C, додають бром (18,5 мл, 359 ммоль) протягом ~20 хв. Після завершення додавання суміші дозволяють нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Газ азот барботують через суміш протягом 90 хв для видалення більшої частини HBr. Суміш промивають водою (500 мл), насиченим розчином NaHCO₃ (200 мл), сушать над MgSO₄, фільтрують і упарюють. Залишок розчиняють в EtOH (500 мл), додають тіацетамід (26,9 г, 359 ммоль), суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години і потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджують і упарюють, залишок обробляють DCM і насиченим розчином NaHCO₃, органічний шар промивають насиченим розчином NaCl, сушать над MgSO₄, фільтрують і упарюють. Залишок очищують РХСД (Biotage Horizon: 2x FLASH 65i), елюент: 100 % гексану (450 мл), градієнт з підвищенням від 100 % гексану до суміші 25 % етилацетату в гексані (1400 мл), потім суміш 25 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку (32 г, 42 %) у вигляді темного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 4,22 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,96 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,76 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 1,30 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Стадія В. 2-Метил-5,6-дигідро-4Н-циклопента[α][1,3]тіазол-4-карбонова кислота (i-7)

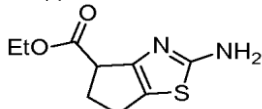
До розчину 31,5 г (149 ммоль) етил-2-метил-5,6-дигідро-4Н-циклопента[α][1,3]тіазол-4-карбоксилату (зі стадії А) в ТГФ (450 мл) і метанолі (100 мл) додають розчин гідроксиду літію (149 мл 1М розчину, 149 ммоль), і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Органічні леткі речовини видаляють випарюванням, водний залишок екстрагують Et₂O (2×250 мл) і підкислюють до рН 3, додаючи 1 М HCl (~170 мл), і насичують твердим NaCl. Суміш екстрагують DCM (3×250 мл), об'єднані DCM шари сушать над MgSO₄, фільтрують і упарюють. Залишок розтирають в ацетонітрилі, тверду речовину відфільтровують і сушать, і одержують вказану в заголовку сполуку (7,1 г, 26 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 11,75 (ушир.с, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,90-2,66 (м, 6H).

Проміжна сполука 8

2-[(Бутоксикарбоніл)аміно]-5,6-дигідро-4Н-циклопента[α][1,3]тіазол-4-карбонова кислота (i-8)

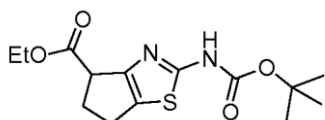


Стадія А. Етил-2-аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[α][1,3]тіазол-4-карбоксилат



Вказану в заголовку сполуку одержують таким самим способом, як проміжну сполуку (i-7), замінюючи на стадії А тіацетамід на тіосечовину. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 5,30 (ушир.с, 2H), 4,21 (кв., J=7,0, 2H), 3,81 (м, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,66 (м, 2H), 1,30 (т, J=7,0, 3H).

Стадія В. Етил-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5,6-дигідро-4Н-циклопента[α][1,3]тіазол-4-карбоксилат



До розчину 230 мг (1,08 ммоль) етил-2-аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[α][1,3]тіазол-4-карбоксилату (зі стадії А) в дихлорметані (5 мл) додають ди-трет-бутилдикарбонат (236 мг, 1,08 ммоль), триетиламін (0,15 мл, 1,08 ммоль) і DMAP (13 мг, 0,11 ммоль), і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш промивають 1Н HCl (10 мл), насиченим розчином NaCl (5 мл), сушать над MgSO₄, фільтрують і упарюють. Залишок очищують РХСД (Biotage Horizon: FLASH 25+S), елюент: 100 % гексану (100 мл), градієнт суміші 0-15 % EtOAc в гексані (900 мл), потім суміш 15 % EtOAc в гексані (500 мл), і одержують вказану в заголовку сполуку (160 мг, 47 %) у вигляді білої піни. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 9,23 (ушир.с, 1H), 4,17 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,95 (т, J=6,6 Гц, 1H), 3,04 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,76 (м, 2H), 1,55 (с,

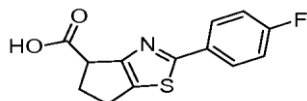
9H), 1,23 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія С. 2-[(Бутоксикарбоніл)аміно]-5,6-дигідро-4Н-циклопента[α][1,3]тіазол-4-карбонова кислота (i-8)

Вказану в заголовку сполуку одержують з етил-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-5,6-дигідро-4Н-циклопента[α][1,3]тіазол-4-карбоксилату (зі стадії В) з використанням процедури, аналогічної процедурі для стадії В при одержанні проміжної сполуки (i-7). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 3,96 (м, 1H), 3,06 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,71 (м, 1H), 1,55 (с, 9H).

Проміжна сполука 9

2-(4-Фторфеніл)-5,6-дигідро-4Н-циклопента[α][1,3]тіазол-4-карбонова кислота (i-9)

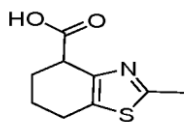


(i-9)

Вказану в заголовку сполуку одержують з використанням процедур, аналогічних процедурам одержання проміжної сполуки (i-7), замінюючи на стадії А тіоацетамід на 4-фтортіобензамід. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,90 (м, 2H), 7,29 (т, J=8,7, 2H), 3,81 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,70-2,58 (м, 2H).

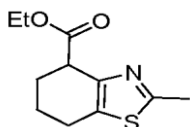
Проміжна сполука 10

2-Метил-4,5,6,7-тетрагідро-1,3-бензотіазол-4-карбонова кислота (i-10)



(i-10)

Стадія А. Етил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1,3-бензотіазол-4-карбоксилат



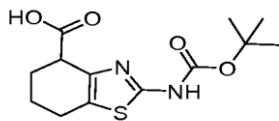
До розчину етил-2-оксоциклогексанкарбоксилату (15 г, 88 ммоль) в безводному діетиловому ефірі (40 мл), охолоджену до 0°C, додають по краплях бром (4,5 мл, 88 ммоль) протягом 15 хв. Після завершення додавання суміші дозволяють нагріватися до кімнатної температури 90 хв. Суміш розбавляють EtOAc (100 мл) і промивають насиченим розчином NaHCO₃, насиченим розчином NaCl, сушать над MgSO₄, фільтрують і упарюють. Залишок розчиняють в етанолі (100 мл), і додають тіоацетамід (6,6 г, 88 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години і потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом ночі. Суміш упарюють, і залишок обробляють насиченим розчином NaHCO₃ і DCM. Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і упарюють. Залишок очищують РХСД (Biotage Horizon: FLASH 65i), елюент: 100 % гексану (500 мл), градієнт суміші 0-25 % EtOAc в гексані (1200 мл), потім суміш 25 % EtOAc в гексані (1200 мл), і одержують вказану в заголовку сполуку (6,14 г, 31 %) у вигляді блідо-оранжевого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 4,22 (кв., J=7,1, 2H), 3,84 (т, J=5,5, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,18 (м, 1H), 2,11-1,95 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,29 (т, J=7,1, 3H).

Стадія В. 2-Метил-4,5,6,7-тетрагідро-1,3-бензотіазол-4-карбонова кислота (i-10)

Вказану в заголовку сполуку одержують з етил-2-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1,3-бензотіазол-4-карбоксилату (зі стадії А) згідно з процедурою, описаною для стадії В при одержанні проміжної сполуки (i-7). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 9,26 (ушир.с, 1H), 3,81 (кв., J=7,3 і 5,9, 1H), 2,75 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,24 (м, 1H), 2,18-2,01 (м, 2H), 1,82 (м, 1H).

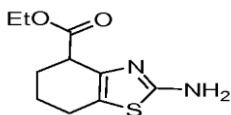
Проміжна сполука 11

2-[(Бутоксикарбоніл)аміно]-4,5,6,7-тетрагідро-1,3-бензотіазол-4-карбонова кислота (i-11)



(i-11)

Стадія А. Етил-2-аміно-4,5,6,7-тетрагідро-1,3-бензотіазол-4-карбоксилат



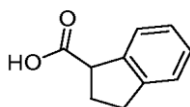
Вказану в заголовку сполуку одержують згідно з процедурами, описаними для стадії А при одержанні проміжної сполуки (i-10), замінюючи тіоацетамід на тіосечовину. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 9,28 (ушир.с, 2H), 4,11 (кв., $J=7,3$, 2H), 3,71 (т, $J=5,0$, 1H), 2,57-2,39 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,78 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,17 (т, $J=7,3$, 3H).

Стадія В. 2-[(Бутоксикарбоніл)аміно]-4,5,6,7-тетрагідро-1,3-бензотіазол-4-карбонова кислота (i-11)

Вказану в заголовку сполуку одержують з етил-2-аміно-4,5,6,7-тетрагідро-1,3-бензотіазол-4-карбоксилату (зі стадії А) згідно з процедурами, описаними для стадій В і С при одержанні проміжної сполуки (i-8). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 3,70 (т, $J=5,2$, 1H), 2,74 (м, 1H), 2,64 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 2,10-1,94 (м, 2H), 1,87 (м, 1H), 1,55 (с, 9H).

Проміжна сполука 12

Індан-1-карбонова кислота (i-12)

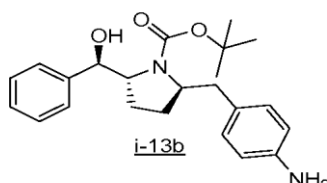
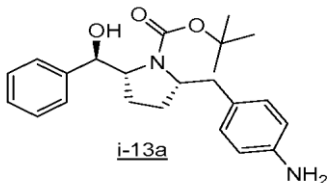


Вказану в заголовку сполуку одержують згідно з процедурою, описаною в літературі, в Journal of Organic Chemistry (2000), 65(4), 1132-1138.

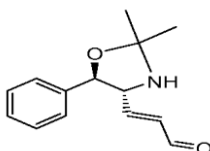
Проміжна сполука 13a і проміжна сполука 13b

трет-Бутил-(2S, 5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідин-1-карбоксилат (i-13a);

трет-бутил-(2R, 5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідин-1-карбоксилат (i-13b)

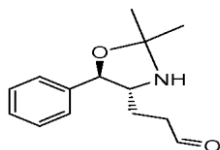


Стадія А. трет-Бутил-(4R, 5R)-2,2-диметил-4-[(1E)-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-5-феніл-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат



До розчину трет-бутил-(4S, 5R)-4-форміл-2,2-диметил-5-феніл-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (20,9 г, 89,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (150 мл) додають (трифенілфосфораніліден)ацетальдегід (27,1 г, 89,1 ммоль), і одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 40 годин. Після видалення 1/3 розчинника додають достатньо гексану, і одержану тверду речовину відфільтровують. Флеш-хроматографія на системі Biotage Horizon® (силікагель, градієнт суміші 0-20 % етилацетату в гексані, потім суміш 20 % етилацетату в гексані) дає 16,3 г (72 %) названої в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла. PX/MC 354,3 (M+23).

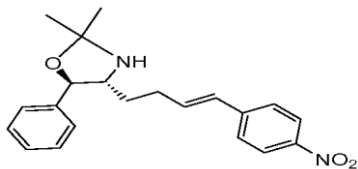
Стадія В. трет-Бутил-(4R, 5R)-2,2-диметил-4-(3-оксопропіл)-5-феніл-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат



До розчину трет-бутил-(4R, 5R)-2,2-диметил-4-[(1E)-3-оксопроп-1-ен-1-іл]-5-феніл-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату (19,6 г, 59,1 ммоль) (зі стадії А) в ацетоні (150 мл) додають 1,9 г 10 % Pd/C, і одержану суспензію перемішують в атмосфері водню з балона при температурі

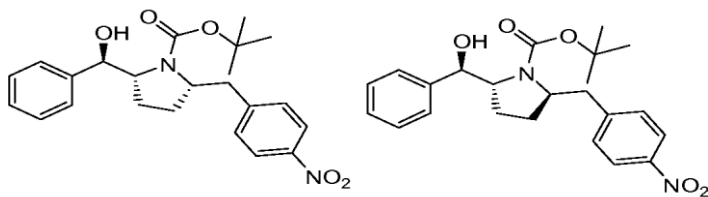
навколишнього середовища протягом 24 годин. Тверду речовину відфільтровують на целіті, і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок очищують флеш-хроматографією на системі Biotage Horizon® (силікагель, градієнт суміші 0-20 % етилацетату в гексані, потім суміш 20 % етилацетату в гексані), і одержують 11,5 г (58 %) названої в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. PX/MC 356,3 (M+23).

Стадія С. трет-Бутил-(4R, 5R)-2,2-диметил-4-[(3E)-4-(4-нітрофеніл)бут-3-ен-1-іл]-5-феніл-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат і трет-бутил-(4R, 5R)-2,2-диметил-4-[(3Z)-4-(4-нітрофеніл)бут-3-ен-1-іл]-5-феніл-1,3-оксазолідин-3-карбоксилат



До розчину трет-бутил-(4R, 5R)-2,2-диметил-4-(3-оксопропіл)-5-феніл-1,3-оксазолідин-3-карбоксилату зі стадії В (10,0 г, 30,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (200 мл) додають бромід (4-нітробензил)трифенілфосфонію (21,5 г, 45,0 ммоль), а потім Et₃N (8,36 мл, 60,0 ммоль). Червону реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 48 годин. У реакційну суміш вливають гексан (200 мл), і відфільтровують тверду речовину. Флеш-хроматографія на системі Biotage Horizon® (силікагель, градієнт суміші 0-10 % етилацетату в гексані, потім суміш 10 % етилацетату в гексані) дає 10,7 г (79 %) названих в заголовку сполук (суміш цис- і транс-ізомерів) у вигляді блідо-жовтої піни. PX/MC 475,4 (M+23).

Стадія D. трет-Бутил-(2R, 5S)-2-[(R)-гідрокси(феніл)метил]-5-(4-нітробензил)піролідин-1-карбоксилат і трет-бутил-(2R, 5R)-2-[(R)-гідрокси(феніл)метил]-5-(4-нітробензил)піролідин-1-карбоксилат



До розчину одержаної вище на стадії С суміші цис/транс (7,86 г, 17,4 ммоль) в етилацетаті (100 мл) додають 50 мл 2н HCl, і одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин і потім при нагріванні при 45°C протягом 3 годин. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Одержану білу тверду речовину розчиняють в N, N-диметилформаміді (100 мл), і додають 15,1 мл (86,7 ммоль) ізо-Pr₂Net. Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 7 годин. Потім додають ди-трет-бутилдикарбонат (4,55 г, 20,8 ммоль), і реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Додають воду (200 мл), і суміш екстрагують етилацетатом (200 мл × 3). Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують флеш-хроматографією на системі Biotage Horizon® (силікагель, градієнт суміші 0-30 % етилацетату в гексані), і одержують названі в заголовку сполуки - 1,61 г (22 %) трет-бутил-(2R, 5S)-2-[(R)-гідрокси(феніл)метил]-5-(4-нітробензил)піролідин-1-карбоксилату (цис) і 3,9 г (54 %) трет-бутил-(2R, 5R)-2-[(R)-гідрокси(феніл)метил]-5-(4-нітробензил)піролідин-1-карбоксилату (транс). PX/MC 435,4 (M+23).

Стадія Е. трет-Бутил-(2S, 5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідин-1-карбоксилат (i-13a)

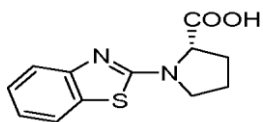
До розчину одержаного вище на стадії D (цис)трет-бутил-(2R, 5S)-2-[(R)-гідрокси(феніл)метил]-5-(4-нітробензил)піролідин-1-карбоксилату (1,51 г, 3,66 ммоль) в етанолі (20 мл) додають 0,15 г 10 % Pd/C, і одержану суспензію перемішують в атмосфері водню з балона при температурі навколишнього середовища протягом 5 годин. Фільтрація через целіт і видалення розчинника дають 1,40 г (100 %) названої в заголовку сполуки у вигляді білої піни, які використовують без додаткового очищення. PX/MC 405,3 (M+23).

Стадія F. трет-Бутил-(2R, 5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідин-1-карбоксилат (i-13b)

До розчину одержаного вище на стадії D (транс)трет-бутил-(2R, 5R)-2-[(R)-гідрокси(феніл)метил]-5-(4-нітробензил)піролідин-1-карбоксилату (3,90 г, 9,46 ммоль) в етанолі (40 мл) додають 0,4 г 10 % Pd/C, і одержану суспензію перемішують в атмосфері водню з балона при температурі навколишнього середовища протягом 6 годин. Тверду речовину

відфільтровують на целіті. Після видалення розчинника флеш-хроматографія на системі Biotage Horizon® (силікагель, градієнт суміші 0-30 % етилацетату в гексані, потім суміш 30 % етилацетату в гексані) дає 2,30 г (64 %) названої в заголовку сполуки у вигляді білої піни. РХ/МС 405,3 (M+23).

- 5 Проміжна сполука 14
(2S)-1-(1,3-Бензотіазол-2-іл)піролідин-2-карбонова кислота (i-14)



- 10 До розчину 28 мг (0,24 ммоль) L-проліну в N, N-диметилформаміді (3 мл) при температурі навколишнього середовища додають 51 мг (0,24 ммоль) 2-бромбензотіазолу, 100 мг (0,72 ммоль) карбонату калію і 6 мг (0,03 ммоль) йодиду міді. Реакційну суміш перемішують при 100°C протягом ночі. Потім суміш фільтрують, і фільтрат очищують ВЕРХ з оберненою фазою (TMC Pro-Pac C18; градієнт суміші 0-60 % 0,1 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді). Чисті фракції ліофілізують протягом ночі, і одержують 35 мг (60 %) названої в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,08 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,48 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,52-3,61 (м, 2H), 2,37 (м, 1H), 2,01-2,11 (м, 3H), РХ/МС 249,3 (M+1).

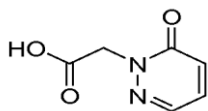
Проміжні сполуки 15-22

Перераховані далі проміжні сполуки N-заміщені L-проліни одержують з відповідних вихідних речовин з використанням процедур, описаних вище, і процедур, відомих в техніці.

Таблица 3

Промежуточное соединение	Структура	Вычисл. масса	MS (E/Z) (MH) ⁺
i-15		260.12	260.76(M) 262.66(M+2)
i-16		221.25	222.40
i-17		225.67	225.42 (M) 227.06 (M+2)
i-18		270.12	269.98 (M) 271.92 (M+2)
i-19		317.12	317.92
i-20		248.30	249.30
i-21		198.24	199.15
i-22		270.12	269.90 (M) 271.96 (M+2)

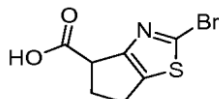
Проміжна сполука 23
(6-Оксопіридазин-1(6H)-іл)оцтова кислота (i-23)



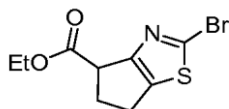
До розчину 3-хлор-6-оксопіридазин-1(6Н)-іл)оцтової кислоти (1 г, 5,30 ммоль, ChemBridge) в 40 мл метанолу додають 100 мг 10 % паладію-на-вугіллі, і одержану суспензію поміщують в атмосферу водню і енергійно перемішують протягом чотирьох годин при кімнатній температурі. Каталізатор відфільтровують в шприці на ПФТЕ фільтрі Gilman 0,45 мкм, і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок використовують без додаткового очищення. ¹H ЯМР (D₂O): δ 9,07 (дд, J=1,6, 3,9 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=4,1, 9,4 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=1,6, 9,3 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), РХ/МС 155,09 (М+1).

Проміжна сполука 24

Одержання 2-бром-5,6-дигідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазол-4-карбонової кислоти (і-24)

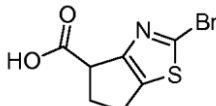


Стадія А. Етил-2-бром-5,6-дигідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазол-4-карбоксилат



До розчину трет-бутилнітриту (4,2 мл, 35,3 ммоль) і броміду міді(II) (6,3 г, 28,3 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) додають по частинах етил-2-аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[α][1,3]тіазол-4-карбоксилат (5 г, 23,6 ммоль). Після завершення додавання суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш виливають в 2 М НСІ (600 мл) і екстрагують EtOAc (3×200 мл), об'єднані EtOAc шари промивають 1 М НСІ (500 мл), водою (250 мл), насиченим розчином NaHCO₃ (200 мл) і насиченим розчином NaCl (150 мл), сушать над MgSO₄, фільтрують і упарюють. Залишок очищують РХСД (Biotage Horizon: FLASH 40M), елюент: 100 % гексану (100 мл), градієнт з підвищенням від 100 % гексану до суміші 25 % EtOAc в гексані (750 мл), потім суміш 25 % EtOAc в гексані (700 мл), і одержують 1,87 г (29 %) світло-оранжевого масла. ¹H ЯМР (500 МГц CDCl₃) δ: 4,22 (кв., J=7,1, 2H), 4,00 (м, 1H), 3,04-3,11 (м, 1H), 2,88-2,94 (м, 1H), 2,77 (кв., J=7,3, 2H), 1,31 (т, J=7,1, 3H).

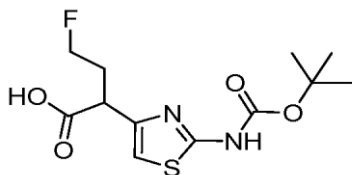
Стадія В. 2-бром-5,6-дигідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазол-4-карбонова кислота



Продукт зі стадії А (4,92 г, 17,82 ммоль) розчиняють в метанолі (20 мл), і розчин додають по краплях до суміші 5н розчину NaOH (4,25 мл, 21,25 ммоль), води (16 мл) і метанолу (30 мл). Після завершення додавання суміш перемішують протягом 2 годин. Метанол видаляють випарюванням, і рН водної частини, що залишилася, доводять до ~2,5 концентрованої НСІ. Суміш насичують твердим NaCl і екстрагують EtOAc (×3); об'єднані EtOAc шари промивають насиченим розчином NaCl, сушать над Na₂SO₄ і обробляють активованим вугіллем протягом ночі. Профільтровану суміш упарюють. Залишок розтирають в EtOAc, тверду речовину відфільтровують, і одержують 1,94 г потрібного продукту. Маткові рідини упарюють і очищують РХСД з використанням градієнта, що підвищується від 100 % гексану до 100 % EtOAc в гексані, і одержують додаткові 0,82 г названого в заголовку продукту (всього 2,76 г, 62 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц CDCl₃) δ: 4,04 (м, 1H), 3,02-3,08 (м, 1H), 2,88-2,94 (м, 1H), 2,78-2,83 (м, 2H).

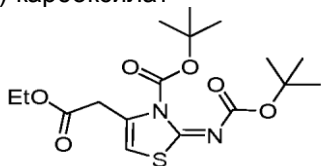
Проміжна сполука 25

Одержання 2-{2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1,3-тіазол-4-іл}-4-фторбутанової кислоти (і-25)



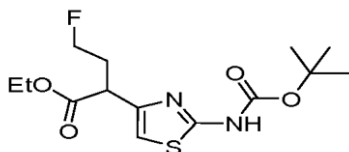
Стадія А. трет-Бутил-(2Е)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4-(2-етокси-2-оксоетил)-1,3-тіазол-

3(2H)-карбоксилат



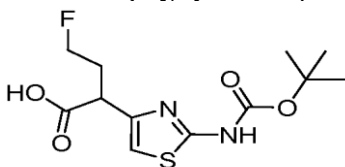
До розчину етил-2-амінотіазол-4-ацетату (8 г, 43 ммоль) в DCM (75 мл) додають ди-трет-бутилдикарбонат (20,63 г, 95 ммоль), основа Хюніга (16,51 мл, 95 ммоль) і DMAP (1,57 г, 12,89 ммоль), і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш промивають водою, насиченим розчином NaCl, сушать над MgSO₄, фільтрують і упарюють. Залишок очищують РХСД з використанням градієнта, що підіймається від 100 % гексану до суміші 50 % EtOAc в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку (12,5 г, 75 %) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (500 МГц CDCl₃) δ: 7,02 (с, 1H), 4,17 (кв., J=7,3, 2H), 3,73 (с, 2H), 1,51 (з, 18H), 1,25 (т, J=7,3, 3H).

Стадія В. Етил-2-(2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1,3-тіазол-4-іл)-4-фторбутаноат



До розчину продукту реакції зі стадії А (7,5 г, 19,4 ммоль) в безводному ТГФ (100 мл), охолоджену до -78°C, додають бутиллітій (8,54 мл 2,5 М розчин, 21,35 ммоль), потім 1-йод-2-фторетан (6,75 г, 38,8 ммоль), і суміш перемішують при -78°C протягом 1 години і потім нагрівають до кімнатної температури. Додають 10 % мас./мас. розчин лимонної кислоти (21 мл), і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш упарюють для видалення ТГФ, розбавляють водою (100 мл) і екстрагують EtOAc (×3). Об'єднані EtOAc шари промивають водою, насиченим розчином NaCl, сушать над MgSO₄, фільтрують і упарюють. Залишок очищують РХСД; елюент: градієнт, що підіймається від 100 % гексану до суміші 25 % EtOAc в гексані. Додаткове очищення препаративною ВЕРХ на колонці з C18 з використанням градієнта, що підіймається від 100 % води до суміші 95 % ацетонітрилу у воді + 0,05 % ТФК, дає вказану в заголовку сполуку (500 мг, 7 %). ¹H ЯМР (500 МГц CDCl₃) δ: 8,22 (ушир.с, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,32-4,57 (м, 2H), 4,12-4,25 (м, 2H), 3,95 (т, J=7,5, 1H), 2,40-2,52 (м, 1H), 2,18-2,31 (м, 1H), 1,56 (с, 9H), 1,25 (т, J=7,1, 3H).

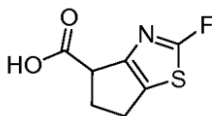
Стадія С. 2-[2-[(Бутоксикарбоніл)аміно]-1,3-тіазол-4-іл]-4-фторбутанова кислота



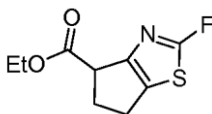
До розчину продукту реакції зі стадії В (100 мг, 0,3 ммоль) в суміші ТГФ (1 мл) і метанолу (0,3 мл) додають розчин гідроксиду літію (0,3 мл 1 М розчин, 0,3 ммоль), і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 90 хв. Додають 1н HCl (0,3 мл, 0,3 ммоль), і суміш упарюють досуха. Сирий продукт реакції, що залишився, використовують одразу ж без додаткового очищення.

Проміжна сполука 26

Одержання 2-фтор-5,6-дигідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазол-4-карбонової кислоти (i-26)



Стадія А. Етил-2-фтор-5,6-дигідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазол-4-карбоксилат

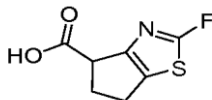


Етил-2-аміно-5,6-дигідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазол-4-карбоксилат [зі стадії А, проміжна сполука 8] (2 г, 9,4 ммоль) розчиняють у фторборній кислоті (5,17 г, 28,3 ммоль), і суміш

охолоджують до температури, що дещо перевищує температуру її замерзання (~5°C). Додають по частинах тетрафторборат нітрозонію (1,1 г, 9,4 ммоль), і суміш перемішують при 0°C протягом 20 хв. Додають діетиловий ефір (60 мл), і суміш перемішують при -50°C протягом 30 хв. Суміш фільтрують, і тверду речовину промивають діетиловим ефіром і сушать на повітрі.

5 Тверду речовину розчиняють в толуолі (70 мл) і гріють при 90°C протягом 30 хв. Суміш охолоджують і упарюють, сирий залишок очищують РХСД (елюент: градієнт, що підіймається від 100 % гексану до суміші 40 % EtOAc в гексані), і одержують вказану в заголовку сполуку (390 мг, 19 %) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц CDCl₃) δ: 4,22 (кв., J=7,1, 2H), 3,93 (дд, J=7,0 і 5,0, 1H), 3,08 (м, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,71 (м, 2H), 1,31 (т, J=7,1, 3H).

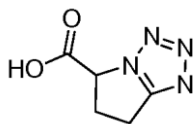
10 Стадія В. 2-Фтор-5,6-дигідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазол-4-карбонова кислота



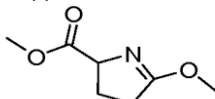
До розчину продукту реакції зі стадії А (100 мг, 0,456 ммоль) в суміші ТГФ (1,5 мл) і метанолу (0,5 мл) додають розчин гідроксиду літію (0,558 мл 1 М розчин, 0,588 ммоль), і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 90 хв. Додають 1н НСІ (0,558 мл, 0,558 ммоль), і суміш упарюють досуха. Сирий продукт реакції, що залишився, використовують відразу ж без додаткового очищення.

Проміжна сполука 27

Одержання 6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-d]тетразол-5-карбонової кислоти (i-27)

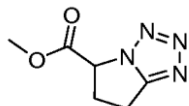


20 Стадія А. Метил-5-метокси-3,4-дигідро-2Н-пірол-2-карбоксилат



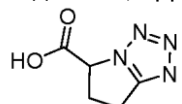
Метил-5-метокси-3,4-дигідро-2Н-пірол-2-карбоксилат одержують з використанням способу, описаного в роботі Wick A., Bartlett P. and Dolphin D., Helvetica Chimica, Vol.54, Fasc. 2 (1971).

Стадія В. Метил-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-d]тетразол-5-карбоксилат



25 До розчину вихідних метил-5-метокси-3,4-дигідро-2Н-пірол-2-карбоксилату (900 мг, 6,04 ммоль) в 4 мл оцтової кислоти додають азид натрію (975 мг, 12,08 ммоль), і одержану суспензію гріють при 60°C і енергійно перемішують протягом 48 години. Розчин охолоджують до кімнатної температури і розбавляють 35 мл етилового ефіру. Додають твердий карбонат калію до розчину, який перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хв. Тверду речовину відфільтровують на лійці зі скляним фільтром, промивають холодним етиловим ефіром, і фільтрат концентрують у вакуумі. Після концентрування до однієї п'ятої об'єму тверду речовину, що випала в осад під час концентрування, відфільтровують. Тверду речовину промивають один раз холодним ефіром (3 мл) і сушать у високому вакуумі протягом ночі, і одержують вказану в заголовку сполуку (308 мг, 31 %). РХ-МС: m/z (ES) = 169 (МН)⁺.

35 Стадія С. 6,7-Дигідро-5Н-піроло[1,2-d]тетразол-5-карбонова кислота

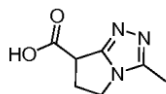


40 До розчину метил-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-d]тетразол-5-карбоксилату (300 мг, 1,78 ммоль) в суміші ТГФ/вода/МеОН додають LiOH (214 мг, 8,92 ммоль), і одержаний розчин гріють на масляній бані при 60°C протягом 16 годин (круглодонна колба, забезпечена холодильником). Розчин охолоджують до кімнатної температури і концентрують для видалення органічних розчинників. Потім водний шар підкислюють до рН ~5 з використанням 2н НСІ. Суміш концентрують у вакуумі досуха і піддають азеотропній обробці з толуолом (2×20 мл) для впевненості у видаленні всієї води. Матеріал використовують без додаткового очищення з

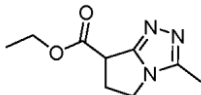
хлоридом літію як побічним продуктом. PX-MC: m/z (ES) = 155 (MH)⁺.

Проміжна сполука 28

Одержання 3-метил-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,2,4]триазол-7-карбонової кислоти (i-28)



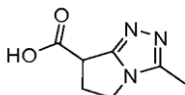
5 Стадія А. Етил-3-метил-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,2,4]триазол-7-карбоксилат



Посилання: Lawson Edward C. et al., Tet. Lett., 41 (2000), p. 4533-4536

Комерційно доступний етил-2-оксипіролідін-3-карбоксилат (2,50 г, 15,91 ммоль) розчиняють в 30 мл дихлорметану в 50-мл круглодонній колбі. До одержаного розчину додають тетрафторборат триметилексонію (2,59 г, 17,5 ммоль) у вигляді твердої речовини і промивають 10 20 мл дихлорметану. Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом двох годин, і РХ/МС показує, що утворилася проміжна сполука метил-5-метокси-3,4-дигідро-2Н-пірол-4-карбоксилат. У цей момент в суміш вводять ацетогідрозид (1,18 г, 15,91 ммоль) у вигляді твердої речовини, і одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 15 годин. Потім розчин концентрують у вакуумі для видалення всього дихлорметану, і потім залишок розчиняють в 100 мл н-бутанолу, і розчин кип'ятять із зворотним холодильником на масляній бані, встановленій на 120°C, протягом ночі. Розчин охолоджують до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. Залишок очищують на шістнадцяти 1500-мкм препаративних пластинках з силікагелієм з елюванням системою розчинників 20 дихлорметан:метанол, 90:10. Продукт реакції екстрагують з силікагелю з використанням суміші дихлорметан:метанол, 85:15, що дає вказану в заголовку сполуку (454 мг, 11 %). ¹Н ЯМР (500 МГц ДМСО-d₆) δ: 4,16-4,06 (м, 1Н), 4,00-3,88 (м, 1Н), 2,85-2,78 (м, 1Н), 2,29 (с, 3Н), 1,55 (дт, J=6,7, 13,9 Гц, 2Н), 1,32 (дт, J=6,7, 14,0 Гц, 2Н), 0,88 (т, J=7,5 Гц, 3Н). PX-MC: m/z (ES) = 196 (MH)⁺.

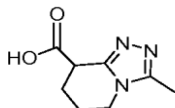
25 Стадія В. 3-Метил-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,2,4]триазол-7-карбонова кислота



До розчину етил-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,2,4]триазол-7-карбонової кислоти (400 мг, 2,05 ммоль) в суміші ТГФ/вода/МеОН додають LiOH (250 мг, 10,25 ммоль), і одержаний розчин гріють на масляній бані при 60°C протягом 16 годин (круглодонна колба, забезпечена 30 холодильником). Розчин охолоджують до кімнатної температури і концентрують для видалення органічних розчинників. Потім водний шар підкислюють до рН ~5 з використанням 2Н HCl. Суміш концентрують у вакуумі досуха і піддають азеотропній обробці з толуолом (2×20 мл) для впевненості у видаленні всієї води. Матеріал використовують без додаткового очищення з хлоридом літію як побічним продуктом. PX-MC: m/z (ES) = 168 (MH)⁺.

35 Проміжна сполука 29

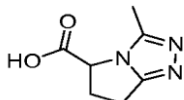
Одержання 3-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-карбонової кислоти (i-29)



Вказану в заголовку сполуку одержують з використанням процедур, аналогічних 40 процедурам, описаним вище для одержання проміжної сполуки 28 (i-28), замінюючи етил-2-оксипіролідін-3-карбоксилат на етил-2-оксипіридин-3-карбоксилат. PX-MC: m/z (ES) = 182 (MH)⁺.

Проміжна сполука 30

Одержання 3-метил-6,7-дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,2,4]триазол-5-карбонової кислоти (i-30)

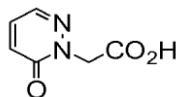


45

Вказану в заголовку сполуку одержують з використанням процедур, аналогічних процедурам, описаним вище для одержання проміжної сполуки 28 (i-28), замінюючи етил-2-оксопіролідин-3-карбоксилат на метил-5-оксопіролідин-2-карбоксилат. PX-МС: m/z (ES) = 168 (MH)⁺.

5 Проміжна сполука 31

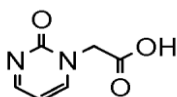
Одержання [6-оксопіридазин-1(6H)-іл]оцтової кислоти (i-31)



10 До розчину 3-хлор-[6-оксопіридазин-1(6H)-іл]оцтової кислоти (1,00 г, 5,30 ммоль) в метанолі (40 мл) додають 100 мг 10 % Pd/C. Після перемішування реакційної суміші при температурі навколишнього середовища в атмосфері H₂ з балона протягом 1 години Pd відфільтровують на целіті. Фільтрат концентрують у вакуумі і очищують ВЕРХ з оберненою фазою (TMC Pro-Pac C18; градієнт сумішей 0-40 % 0,1 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді). Видалення летких речовин у вакуумі дає вказану в заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної речовини. ¹H ЯМР (D₂O): δ 8,06 (дд, J=3,9, 1,4 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=9,4, 3,9 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=9,4, 1,5 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), PX/МС 155,2 (M+1).

15 Проміжна сполука 32

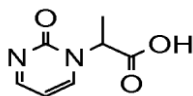
Одержання [2-оксопіримідин-1(2H)-іл]оцтової кислоти (i-32)



20 До суміші гідрохлориду 2-гідроксипіримідину (1,00 г, 7,54 ммоль) і хлороцтової кислоти (0,713 г, 7,54 ммоль) додають 5н розчин гідроксиду натрію (4,5 мл). Реакційну суміш гріють при 105°C протягом 2 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища і нейтралізації 2 М соляною кислотою (3,8 мл) кристалізацією і фільтрацією збирають вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 13,2 (с, 1H), 8,59 (дд, J=3,9, 3,0 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 6,46 (дд, J=6,4, 4,1 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), PX/МС 155,2 (M+1).

25 Проміжна сполука 33

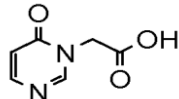
Одержання 2-[2-оксопіримідин-1(2H)-іл]пропанової кислоти (i-33)



30 До гідрохлориду 2-гідроксипіримідину (1,27 г, 9,54 ммоль) додають 5н розчин гідроксиду натрію (5,7 мл), а потім (2S)-2-бромпропанову кислоту (0,95 мл, 11 ммоль). Реакційну суміш гріють при 80°C протягом 4 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш нейтралізують 2н соляною кислотою (4,8 мл), і потім безпосередньо очищують ВЕРХ з оберненою фазою (TMC Pro-Pac C18; градієнт сумішей 0-50 % 0,1 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді). Видалення летких речовин у вакуумі дає вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. PX/МС 169,1 (M+1).

35 Проміжна сполука 34

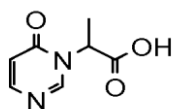
Одержання [6-оксопіримідин-1(6H)-іл]оцтової кислоти (i-34)



40 До піримідин-4(3H)-ону (0,608 г, 6,33 ммоль) додають 5н розчин гідроксиду натрію (2,5 мл), а потім хлороцтову кислоту (0,598 мл, 6,33 ммоль). Реакційну суміш гріють при 105°C протягом 2 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш нейтралізують 2н соляною кислотою (3,2 мл), і потім безпосередньо очищують ВЕРХ з оберненою фазою (TMC Pro-Pac C18; градієнт сумішей 0-40 % 0,1 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді). Видалення летких речовин у вакуумі дає вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 13,2 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,94 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,43 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), PX/МС 155,1 (M+1).

45 Проміжна сполука 35

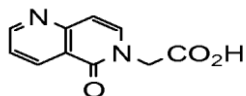
Одержання 2-[6-оксопіримідин-1(6H)-іл]пропанової кислоти (i-35)



До піримідин-4(3H)-ону (0,908 г, 9,45 ммоль) додають 5н розчин гідроксиду натрію (3,8 мл), а потім (2R)-2-бромпропанову кислоту (0,95 мл, 11 ммоль). Реакційну суміш гріють при 85°C протягом 1 години. Після охолодження до температури навколишнього середовища суміш нейтралізують 2 М соляною кислотою (5,2 мл), і потім безпосередньо очищують ВЕРХ з оберненою фазою (ТМС Pro-Пас С18; градієнт сумішей 0-40 % 0,1 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді). Видалення летких речовин у вакуумі дає вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,48 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=7,8, 2,8 Гц, 1H), 6,12 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,04 (кв., J=7,3 Гц, 1H), 1,64 (д, J=7,5 Гц, 3H), РХ/МС 169,1 (M+1).

Проміжна сполука 36

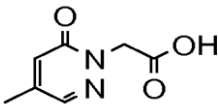
Одержання [5-оксо-1,6-нафтиридин-6(5H)-іл]оцтової кислоти (i-36)



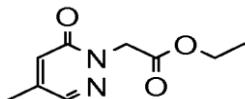
До 1,6-нафтиридин-5(6H)-ону (0,625 г, 4,28 ммоль) додають 5н розчин гідроксиду натрію (1,7 мл), а потім хлороцтову кислоту (0,404 мл, 4,28 ммоль). Реакційну суміш гріють при 100°C протягом 2 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища і нейтралізації 2н соляною кислотою (2,1 мл) кристалізацією і фільтрацією збирають вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 13,1 (с, 1H), 8,94 (дд, J=4,6, 1,8 Гц, 1H), 8,51 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,0, 4,6 Гц, 1H), 6,72 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), РХ/МС 205,2 (M+1).

Проміжна сполука 37

Одержання [4-метил-6-оксопіридазин-1(6H)-іл]оцтової кислоти (i-37)

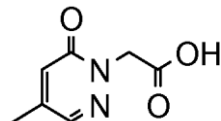


Стадія А. Етил[4-метил-6-оксопіридазин-1(6H)-іл]ацетат



5-Гідрокси-4-метилфуран-2(5H)-он (1,19 г, 10,4 ммоль) і гідрохлорид етилгідразинацетату (1,61 г, 10,4 ммоль) в 95 % етанолі (20 мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2 годин. Видалення розчинників у вакуумі з подальшим очищенням з використанням системи Biotage Horizon® (суміші 0-50 % етилацетату/гексан) дає етил[4-метил-6-оксопіридазин-1(6H)-іл]ацетат у вигляді жовтої кристалічної речовини. РХ/МС 219,2 (M+23).

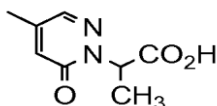
Стадія В. [4-Метил-6-оксопіридазин-1(6H)-іл]оцтова кислота



До етил[4-метил-6-оксопіридазин-1(6H)-іл]ацетату (0,575 г, 2,93 ммоль) в тетрагідрофурані (3 мл), метанолі (2 мл) і воді (2 мл) додають 1н розчин гідроксиду літію (2,9 мл). Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1,5 години. Після нейтралізації трифтороцтовою кислотою реакційну суміш безпосередньо очищують ВЕРХ з оберненою фазою (ТМС Pro-Пас С18; градієнт суміші 0-45 % 0,1 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді). Чисті фракції ліофілізують протягом ночі, і одержують вказану в заголовку сполуку. РХ/МС 169,2 (M+1).

Проміжна сполука 38

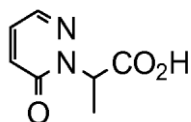
Одержання 2-[4-метил-6-оксопіридазин-1(6H)-іл]пропанової кислоти (i-38)



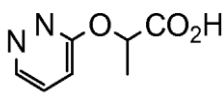
До етил[4-метил-6-оксопіридазин-1(6H)-іл]ацетату (0,132 г, 0,673 ммоль) в тетрагідрофурани (4 мл) при -78°C додають 1 М розчин літійгексаметилдисилазану (0,74 мл). Реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 15 хв, і потім додають метилйодид (0,046 мл, 0,74 ммоль). Після перемішування при -78°C протягом 2 годин реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища протягом 0,5 години. Видалення летких речовин у вакуумі з подальшим очищенням з використанням системи Biotage Horizon® (суміші 0-50 % етилацетату/гексан) дає етил-2-[4-метил-6-оксопіридазин-1(6H)-іл]пропаноат у вигляді масла. До 88 мг (0,42 ммоль) одержаного масла в тетрагідрофурани (0,3 мл), воді (0,2 мл) і метанолі (0,2 мл) додають 5н розчин гідроксиду натрію (0,2 мл). Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин, потім нейтралізують 2н соляною кислотою і очищують ВЕРХ з оберненою фазою (ТМС Pro-Пас C18; градієнт суміші 0-40 % 0,1 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді). Видалення летких речовин у вакуумі дає вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС 183,2 (М+1).

Проміжні сполуки 39 і 40

Одержання 2-[6-оксопіридазин-1(6H)-іл]пропанової кислоти і 2-(піридазин-3-ілокси)пропанової кислоти (і-39 і і-40)



i-39

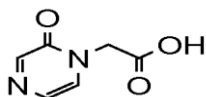


i-40

До 3(2H)-піридазину (1,19 г, 12,3 ммоль) додають 5н розчин гідроксиду натрію (4,9 мл), а потім (2S)-бромпропанову кислоту (1,11 мл, 12,3 ммоль). Реакційну суміш гріють при 90°C протягом 1 години. Після охолодження до температури навколишнього середовища додають 2 М соляну кислоту (6,2 мл), і реакційну суміш безпосередньо очищують ВЕРХ з оберненою фазою (ТМС Pro-Пас C18; градієнт суміші 0-40 % 0,1 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді). Продукт О-алкілювання 2-(піридазин-3-ілокси)пропанову кислоту елюють швидко. Чисті фракції збирають, потім розчинник видаляють у вакуумі, і одержують дві названі в заголовку сполуки, обидві у вигляді твердих речовин блідо-жовтого кольору. 2-[6-Оксопіридазин-1(6H)-іл]пропанова кислота (і-39): ¹Н ЯМР (D₂O): δ 8,07 (дд, J=4,1, 1,6 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=9,3, 3,9 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=9,4, 1,6 Гц, 1H), 5,46 (м, 1H), 1,64 (д, J=7,3 Гц, 3H). 2-(Піридазин-3-ілокси)пропанова кислота (і-40): ¹Н ЯМР (D₂O): δ 9,01 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=9,1, 5,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=9,1 Гц, 1H), 5,45 (кв., J=7,2 Гц, 1H), 1,86 (д, J=7,1 Гц, 3H).

Проміжна сполука 41

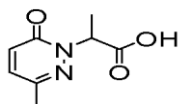
Одержання [2-оксопіридазин-1(2H)-іл]оцтової кислоти (і-41)



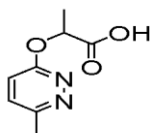
До піридин-2(1H)-ону (0,333 г, 3,47 ммоль) додають 5н розчин гідроксиду натрію (2,1 мл), а потім хлороцтову кислоту (0,524 г, 5,54 ммоль). Реакційну суміш гріють при 100°C протягом 2 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища додають 2н соляну кислоту (3,5 мл), і реакційну суміш безпосередньо очищують ВЕРХ з оберненою фазою (ТМС Pro-Пас C18; градієнт суміші 0-40 % 0,1 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді). Чисті фракції ліофілізують протягом ночі, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. РХ/МС 155,2 (М+1).

Проміжні сполуки 42 і 43

Одержання 2-[3-метил-6-оксопіридазин-1(6H)-іл]пропанової кислоти і 2-[(6-метилпіридазин-3-іл)окси]пропанової кислоти (і-42 і і-43)



i-42

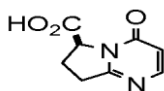


i-43

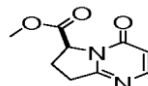
До 6-метилпіридазин-3(2H)-ону (0,510 г, 4,63 ммоль) додають 5н розчин гідроксиду натрію (1,85 мл), а потім 2-бромпропанову кислоту (0,709 г, 4,63 ммоль). Реакційну суміш гріють при 90°C протягом 1 години. Після охолодження до температури навколишнього середовища додають 2 М соляну кислоту (5,0 мл), і реакційну суміш безпосередньо очищують ВЕРХ з оберненою фазою (ТМС Pro-Пас С18; градієнт суміші 8-20 % 0,1 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді). Продукт О-алкілювання елюють швидко. Чисті фракції збирають і ліофілізують протягом ночі, і одержують дві названі в заголовку сполуки. РХ/МС 183,2 (М+1). 2-[3-Метил-6-оксопіридазин-1(6H)-іл]пропанова кислота (i-42): ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,34 (д, J=9,7 Гц, 1H), 6,88 (д, J=9,4 Гц, 1H), 5,30 (кв., J=7,3 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,49 (д, J=7,3 Гц, 3H). 2-[(6-Метилпіридазин-3-іл)окси]пропанова кислота (i-43): ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,36 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,00 (кв., J=6,6 Гц, 1H), 2,90 (с, 3H), 1,73 (д, J=6,6 Гц, 3H).

Проміжна сполука 44

Одержання [(6S)-4-оксо-4,6,7,8-тетрагідропіроло[1,2-]піримідин-6-карбонової кислоти (i-44)

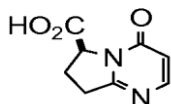


Стадія А. Метил[(6S)-4-оксо-4,6,7,8-тетрагідропіроло[1,2-]піримідин-6-карбоксилат



Метил(2S)-5-метокси-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилат (4,19 г, 26,6 ммоль) і 3-азабіцикло[4.2.1.0^{2,5}]нон-7-ен-4-он (2,4 г, 17,8 ммоль) гріють при 110°C протягом ночі. Очищення з використанням системи Biotage Horizon® (суміші 0-100 % етилацетату/гексан) дає вказану в заголовку сполуку метил[(6S)-4-оксо-4,6,7,8-тетрагідропіроло[1,2-]піримідин-6-карбоксилат і проміжну сполуку метил(7S)-9-оксо-3,8-діазатетрацикло[9.2.1.0^{2,10}.0^{4,8}]тетрадека-3,12-дієн-7-карбоксилат. Проміжну сполуку гріють при 150°C протягом 45 хв, і одержують вказану в заголовку сполуку без додаткового очищення. РХ/МС 195,2 (М+1).

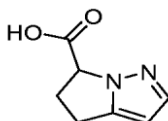
Стадія В. [(6S)-4-Оксо-4,6,7,8-тетрагідропіроло[1,2-]піримідин-6-карбонова кислота



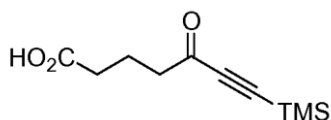
Метил[(6S)-4-оксо-4,6,7,8-тетрагідропіроло[1,2-]піримідин-6-карбоксилат (9,95 г, 51,2 ммоль) в тетрагідрофурані (60 мл) і метанолі (40 мл) і розчин гідроксиду літію (3,32 г, 77 ммоль) у воді (40 мл) перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Додають 2н соляну кислоту (38,5 мл) для нейтралізації реакційної суміші, яку потім безпосередньо очищують ВЕРХ з оберненою фазою (ТМС Pro-Пас С18; градієнт суміші 0-40 % 0,1 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді). Продукт О-алкілювання елюють швидко. Чисті фракції збирають і ліофілізують протягом ночі, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,89 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,24 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,92 (дд, J=10,0, 3,1 Гц, 1H), 3,12-2,99 (м, 2H), 2,52 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), РХ/МС 181,2 (М+1).

Проміжна сполука 45

5,6-Дигідро-4H-піроло[1,2-b]піразол-6-карбонова кислота (i-45)

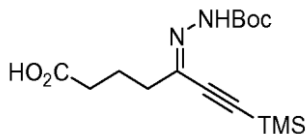


Стадія А. 7-(Триметилсиліл)-5-оксогепт-6-інова кислота



Дану проміжну сполуку одержують згідно з процедурою, описаною в Nayyar N.K., Hutchison D.R., Martincelli M.J., J. Org. Chem., 1997, 62, 982.

Стадія В. (5Z)-5-[(Бутоксикарбоніл)гідразоно]-7-(триметилсиліл)гепт-6-инова кислота

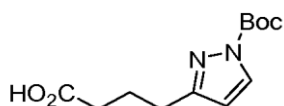


5

До розчину 54,0 г (254 ммоль) 7-(триметилсиліл)-5-оксогепт-6-инової кислоти з описаної вище стадії А в 750 мл IPA при перемішуванні в атмосфері азоту додають 33,6 г (254 ммоль) трет-бутилкарбазату. Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин при температурі навколишнього середовища і потім упарюють у вакуумі для видалення всіх летких речовин. Це дає вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої смоли, яку використовують без додаткового очищення (77 г, 93 %). РХ-МС: m/z (ES) 327 (MH)⁺.

10

Стадія С. 4-[1-(Бутоксикарбоніл)-1Н-піразол-3-іл]бутанова кислота



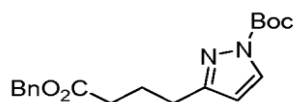
15

До розчину 77,0 г (236 ммоль) (5Z)-5-[(трет-бутоксикарбоніл)гідразоно]-7-(триметилсиліл)гепт-6-инової кислоти з описаної вище стадії В в 500 мл ТГФ при перемішуванні додають протягом 30 хв 350 мл (350 ммоль) 1,0 М розчину фториду тетрабутиламонію в ТГФ. Одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 48 годин і потім упарюють у вакуумі досуха. Залишок розбавляють 1 л 5 % водного розчину оцтової кислоти, і водну фазу екстрагують етилацетатом (3×350 мл). Об'єднані органічні шари промивають водою (2×100 мл) і сольовим розчином (150 мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі досуха. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 3 % оцтової кислоти і 35 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (60 г, вихід кількісний). РХ-МС: m/z (ES) 255 (MH)⁺.

20

25

Стадія D. трет-Бутил-3-[4-(бензилокси)-4-оксобутил]-1Н-піразол-1-карбоксилат

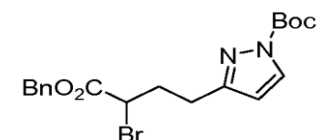


30

До розчину 60,0 г (236 ммоль) 4-[1-(трет-бутоксикарбоніл)-1Н-піразол-3-іл]бутанової кислоти з описаної вище стадії С в 400 мл ДМФА при перемішуванні додають 48,9 г (354 ммоль) карбонату калію, а потім додають по краплях 40,0 мл (300 ммоль) бензилброміду. Одержану суміш перемішують протягом 24 годин, реакцію гасять водою, і суміш екстрагують етилацетатом (3×300 мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі досуха. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 30 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (55,6 г, 68,4 %). РХ-МС: m/z (ES) 345 (MH)⁺.

35

Стадія Е. трет-Бутил-3-[4-(бензилокси)-3-бром-4-оксобутил]-1Н-піразол-1-карбоксилат

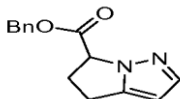


40

До розчину 27,5 г (80,0 ммоль) трет-бутил-3-[4-(бензилокси)-4-оксобутил]-1Н-піразол-1-карбоксилату з описаної вище стадії D в 250 мл безводного ТГФ при перемішуванні при -78°C в атмосфері азоту додають 88 мл (88 ммоль) 1,0 М розчину біс(триметилсиліл)аміду натрію в безводному ТГФ. Одержаний темно-жовтий розчин перемішують протягом 1 години при -78°C, і потім додають по краплях протягом 5 хв 12 мл (96 ммоль) хлортриметилсилану. Одержану суміш перемішують протягом 25 хв, протягом яких реакційна суміш стає світло-жовтою. Потім

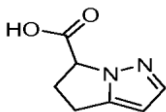
додають 16 г (88 ммоль) N-бромсукциніміду в один прийом, і одержану суміш перемішують протягом 3 годин при -78°C і потім протягом 1 години при поступовому нагріванні до 0°C. Реакцію гасять насиченим водним розчином хлориду амонію, і водну фазу екстрагують етилацетатом (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі досуха, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої смоли. Сирий продукт реакції за ЯМР виявляється сумішшю 1:1 вихідної речовини і потрібного продукту і використовується на наступній стадії без додаткового очищення. РХ-МС: m/z (ES) 424 (MH)⁺.

Стадія F. Бензил-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-6-карбоксилат



До розчину 16,9 г (40,0 ммоль) трет-бутил-3-[4-(бензилокси)-3-бром-4-оксобутил]-1Н-піразол-1-карбоксилату з описаної вище стадії Е в 50 мл дихлорметану при перемішуванні додають 50 мл ТФК. Одержану суміш перемішують протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища, і потім всі леткі речовини випарюють у вакуумі. Потім залишок розбавляють 50 мл толуолу і знов упарюють у вакуумі для видалення всієї ТФК, що залишилися. Потім сиру речовину розчиняють в 125 мл безводного ацетону, і поступово протягом 15 хв додають 14,0 г (100 ммоль) твердого карбонату калію, а потім 1,2 г (8,0 ммоль) йодиду натрію. Потім одержану суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 16 годин, охолоджують до кімнатної температури і упарюють у вакуумі досуха. Залишок розбавляють 100 мл насиченого водного розчину хлориду амонію і потім екстрагують етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюванням з градієнтом сумішами 10-80 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорої смоли (6,2 г, вихід 64 %). РХ-МС: m/z (ES) 243 (MH)⁺.

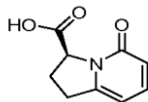
Стадія G. 5,6-Дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-6-карбонова кислота



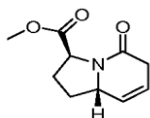
У 100-мл круглодонну колбу в атмосфері азоту завантажують 0,600 мг (0,560 ммоль) 10 % мас. паладію на активованому вугіллі і змочують 10 мл етанолу. Потім додають розчин 6,0 г (0,025 моль) бензил-5,6-дигідро-4Н-піроло[1,2-b]піразол-6-карбоксилату з описаної вище стадії F в 40 мл етанолу, і суміш вміщують в атмосферу водню при тиску ~98,1 кПа (1 атмосфера). Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин і потім фільтрують через шар целіту®. Шар промивають 20 мл етанолу, фільтрат упарюють у вакуумі, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (3,7 г, вихід кількісний). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 11,90 (ушир.с, 1H), 7,44 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,87 (дд, J=8,9, 3,7 Гц, 1H), 2,94-2,82 (м, 3H), 2,58-2,52 (м, 1H). РХ-МС: m/z (ES) 153 (MH)⁺.

Проміжна сполука 46

(3S)-5-Оксо-1,2,3,5-тетрагідроіндолізін-3-карбонова кислота (i-46)

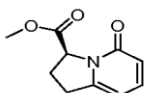


Стадія А. Метилловий ефір (3S, 9S)-5-оксо-1,2,3,5,6,8а-гексагідроіндолізін-3-карбонової кислоти



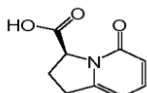
Дану проміжну сполуку одержують згідно з процедурами, описаними в Hanessian S., Sailes H., Munro A., Therrien E., J. Org. Chem., 2003, 68, 7219, і в Vaswani R.G., Chamberlin R., J. Org. Chem., 2008, 73, 1661.

Стадія В. Метил-(3S)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагідроіндолізін-3-карбоксилат



До розчину 0,850 г (4,06 ммоль) метилового ефіру (3S, 9S)-5-оксо-1,2,3,5,6,8а-гексагідроіндолізін-3-карбонової кислоти з описаної вище стадії А в 50 мл дихлорметану при перемішуванні додають 6,30 г (72,5 ммоль) оксиду марганцю(IV), і одержану суміш перемішують протягом 12 годин при кип'ятінні із зворотним холодильником. Реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища, фільтрують через шар целіту®, і потім тверду речовину промивають 100 мл дихлорметану. Фільтрат упарюють у вакуумі досуха, залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюванням з градієнтом сумішами 10-50 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорої смоли (0,47 г, вихід 55 %). РХ-МС: m/z (ES) 194 (MH)⁺.

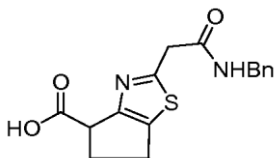
Стадія С. (3S)-5-Оксо-1,2,3,5-тетрагідроіндолізін-3-карбонова кислота



До розчину 0,200 г (1,00 ммоль) метил-(3S)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагідроіндолізін-3-карбоксилату з описаної вище стадії В в 3 мл ТГФ при перемішуванні додають 1,5 мл (1,5 ммоль) 1,0 М водного розчину LiOH. Одержану суміш перемішують протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища, і потім реакцію гасять 2,0 мл (2,0 ммоль) водного розчину 1,0 М соляної кислоти. Всі леткі речовини випарюють у вакуумі, і водну фазу екстрагують сумішшю 30 % IPA в хлороформі (3×5 мл). Об'єднані екстракти промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,17 г, 92 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,53 (дд, J=8,9, 7,1 Гц, 1H), 6,38-6,35 (м, 2H), 5,11 (дд, J=9,7, 2,7 Гц, 1H), 3,23-3,12 (м, 2H), 2,62-2,53 (м, 1H), 2,35-2,30 (м, 1H). РХ-МС: m/z (ES) 180 (MH)⁺.

Проміжна сполука 47

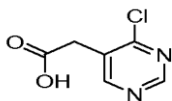
2-(2-Бензиламіно)-2-оксоетил)-5,6-дигідро-4Н-циклопента[d]тіазол-4-карбонова кислота (i-47)



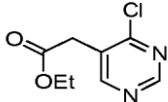
Вказану в заголовку сполуку одержують згідно з процедурою, що використовується для одержання i-7, за винятком того, що замість тіоацетаміду використовують 3-аміно-N-бензил-3-тіоксопанамід. РХ-МС: m/z (ES) 317 (MH)⁺.

Проміжна сполука 48

4-Хлор-5-піримідинілоцтова кислота (i-48)

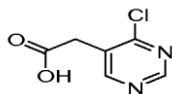


Стадія А. Етил(4-хлор-5-піримідиніл)ацетат



Дану речовину синтезують згідно з процедурою, описаною в Zymalkowski and Reimann et al., Archiv. Der. Pharmazie, 1966, 299, 362.

Стадія В. 4-Хлор-5-піримідинілоцтова кислота

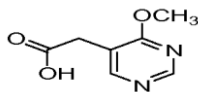


До розчину 0,6 г (3 ммоль) етил(4-хлор-5-піримідиніл)ацетату з описаної вище стадії А в 0,5 мл води і 1,5 мл етанолу додають 215 мг (5,11 ммоль) гідрату гідроксиду літію. Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин і потім концентрують у вакуумі для видалення всіх летких речовин. Залишок розбавляють 7 мл 2,0 М

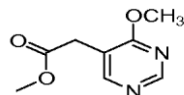
водної соляної кислоти, потім концентрують у вакуумі для видалення всіх летких речовин, і одержують вказану в заголовку сполуку (0,43 г, 83 %). ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,88 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 3,96 (с, 2H). РХ-МС: m/z (E/S) 173 (MH) $^+$.

Проміжна сполука 49

5 4-Метокси-5-піримідинілоцтова кислота (i-49)

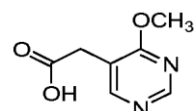


Стадія А. Метил(4-метокси-5-піримідиніл)ацетат



10 У розчині 0,250 г (1,25 ммоль) етил(4-хлор-5-піримідиніл)ацетату (див. i-48, стадія А) в 10 мл абсолютного метанолу розчиняють 0,060 г (2,50 ммоль) металевого натрію. Одержаний розчин гріють мікрохвильовим випромінюванням при 120°C протягом 10 хв. Всі леткі речовини видаляють у вакуумі, залишок розбавляють насиченим розчином бікарбонату натрію і екстрагують дихлорметаном (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі досуха, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорої смоли (0,21 г, 93 %). ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,72 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 3,96 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,57 (с, 2H). РХ-МС: m/z (E/S) 183 (MH) $^+$.

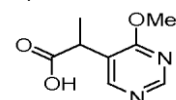
Стадія В. 4-Метокси-5-піримідинілоцтова кислота



20 До розчину 0,21 г (1,14 ммоль) метил(4-метокси-5-піримідиніл)ацетату з описаної вище стадії А в 0,5 мл води і 1,5 мл етанолу при перемішуванні додають 81 мг (1,9 ммоль) гідрату гідроксиду літію. Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин і потім концентрують у вакуумі для видалення всіх летких речовин. Залишок розбавляють 3 мл 2,0 М водної соляної кислоти, потім концентрують у вакуумі для видалення всіх летких речовин, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (191 мг, 90 %). ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,72 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,57 (с, 2H). РХ-МС: m/z (E/S) 169 (MH) $^+$.

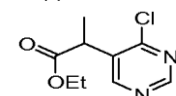
Проміжна сполука 50

2-(4-Метоксипіримідин-5-іл)пропанова кислота (i-50)



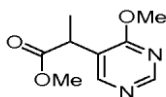
30

Стадія А. Етил-2-(4-хлорпіримідин-5-іл)пропаноат



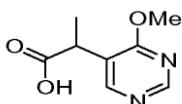
35 До охолодженого до -78°C розчину 5,8 г (29 ммоль) етил(4-хлор-5-піримідиніл)ацетату (див. i-48, стадія А) в 75 мл безводного ТГФ при перемішуванні в атмосфері азоту додають 15,2 мл (30,4 ммоль) 2 М розчини діізопропіламіду літію в безводному ТГФ. Одержану суміш перемішують протягом 15 хв, і потім протягом 5 хв додають 2,26 мл (36,1 ммоль) йодметану. Реакційну суміш перемішують протягом 15 хв, нагрівають до -20°C протягом 45 хв і потім нагрівають до -0°C протягом 15 хв. Потім реакцію гасять насиченим розчином хлориду амонію, і суміш екстрагують 50 мл дихлорметану. Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 20 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку (1,9 г, 31 %). ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,88 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 4,17 (м, 2H), 1,58 (д, J=7 Гц, 3H), 1,29 (т, J=7 Гц, 3H). РХ-МС: m/z (E/S) 215 (MH) $^+$.

Стадія В. Метил-2-(4-метоксипіримідин-5-іл)пропаноат



У розчині 0,250 г (1,17 ммоль) етил-2-(4-хлорпіримідин-5-іл)пропаноату з описаної вище стадії А в 5 мл абсолютного метанолу розчиняють 0,054 г (2,34 ммоль) металевого натрію. Одержаний розчин гріють мікрохвильовим випромінюванням при 120°C протягом 10 хв. Всі леткі речовини видаляють у вакуумі, залишок розбавляють насиченим розчином бікарбонату натрію і екстрагують дихлорметаном (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі досуха, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорої смоли (0,21 г, 93 %). ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ: 8,65 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 4,0 (с, 3H), 3,9 (кв., J=7 Гц, 2H), 3,66 (с, 3H), 1,58 (д, J=7 Гц, 3H). РХ-МС: m/z (E/S) 197 (MH)⁺.

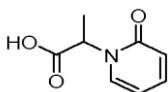
Стадія С. 2-(4-Метокіпіримідин-5-іл)пропанова кислота



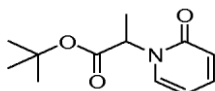
До розчину 0,21 г (1,06 ммоль) метил-2-(4-метокіпіримідин-5-іл)пропаноату з описаної вище стадії В в 0,5 мл води і 1,5 мл етанолу при перемішуванні додають 81 мг (1,9 ммоль) гідрату гідроксиду літію. Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин і потім концентрують у вакуумі для видалення всіх летких речовин. Залишок розбавляють 3 мл 2,0н соляної кислоти, потім концентрують у вакуумі для видалення всіх летких речовин, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (70 мг, 36 %). ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ: 8,67 (с, 1H), 8,4 (с, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,9 (кв., J=7 Гц, 2H), 1,58 (д, J=7 Гц, 3H). РХ-МС: m/z (E/S) 183 (MH)⁺.

Проміжна сполука 51

2-(2-Оксопіридин-1(2H)-іл)пропанова кислота (i-51)

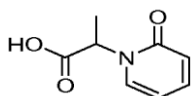


Стадія А. трет-Бутил-2-(2-оксопіридин-1(2H)-іл)пропаноат



До розчину 9,5 г (0,10 моль) 2-гідрокіпіридину в 250 мл ДМФА при перемішуванні додають 16,6 г (0,120 моль) карбонату калію, а потім 25,0 г (0,120 моль) трет-бутилового ефіру 2-бромпропіонової кислоти. Одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 7 годин і потім розбавляють 1 л води. Водну фазу екстрагують етилацетатом (3×200 мл), і об'єднані органічні шари промивають водою (2×100 мл) і сольовим розчином (100 мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 25 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорої смоли (16 г, 72 %). РХ-МС: m/z (ES) 224 (MH)⁺.

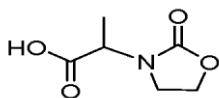
Стадія В. 2-(2-Оксопіридин-1(2H)-іл)пропанова кислота



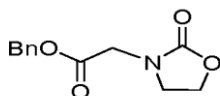
До суспензії 16,6 г (74,4 ммоль) трет-бутил-2-(2-оксопіридин-1(2H)-іл)пропаноату з описаної вище стадії А в 10 мл безводного 1,4-діоксану при перемішуванні в атмосфері азоту додають 150 мл 4,0 М розчину хлороводню в 1,4-діоксані. Одержаний розчин перемішують протягом ночі при температурі навколишнього середовища, потім упарюють у вакуумі досуха, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (12,4 г, вихід кількісний). РХ-МС: m/z (ES) 168 (MH)⁺.

Проміжна сполука 52

2-(2-Оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)пропанова кислота (i-52)

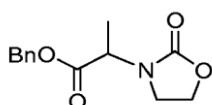


Стадія А. Бензил(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)ацетат



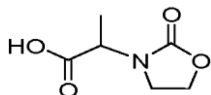
До розчину 1,0 г (6,9 ммоль) (2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)оцтової кислоти в 10 мл безводного ДМФА при перемішуванні додають 1,0 г (7,6 ммоль) карбонату калію, а потім 1,0 мл (8,3 ммоль) бензилброміду. Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин, і потім реакцію гасять водою. Водну фазу екстрагують етилацетатом (3×25 мл), і об'єднані органічні шари промивають водою (2×10 мл) і сольовим розчином (10 мл), сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю 50 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,50 г, 31 %). PX-МС: m/z (ES) 236 (MH)⁺.

Стадія В. Бензил-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)пропаноат



До розчину 0,50 г (2,1 ммоль) бензил(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)ацетату з описаної вище стадії А в 15 мл безводного ТГФ при перемішуванні при -78°C в атмосфері азоту додають 1,2 мл (2,4 ммоль) 2 М розчини діізопропіламіду літію в безводному ТГФ. Одержаний жовтий розчин перемішують протягом 15 хв при -78°C, і потім додають 0,0360 г (2,551 ммоль) йодметану. Одержану суміш перемішують протягом 2 годин з поступовим нагріванням до температури навколишнього середовища, і потім реакцію гасять насиченим розчином хлориду амонію. Водну фазу екстрагують етилацетатом (3×20 мл), і об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі досуха. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі з елююванням сумішшю 40 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорої смоли (0,37 г, 70 %). PX-МС: m/z (ES) 250 (MH)⁺.

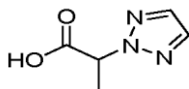
Стадія С. 2-(2-Оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)пропанова кислота



У 25-мл круглодонну колбу в атмосфері азоту завантажують 0,030 г (0,028 ммоль) 10 % мас. паладію на активованому вугіллі і змочують 2 мл етанолу. Потім додають розчин 0,37 г (1,5 ммоль) бензил-2-(2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл)пропаноату з описаної вище стадії В в 10 мл етанолу, і суміш вміщують в атмосферу водню при тиску водню ~98,1 кПа (1 атмосфера). Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин і потім фільтрують через шар целіту®. Шар промивають 20 мл етанолу, фільтрат упарюють у вакуумі, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини (0,24 г, вихід кількісний). ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ: 4,60-4,30 (м, 3H), 3,80-3,60 (м, 2H), 1,45 (д, J=3,5, 3H). PX-МС: m/z (ES) 160 (MH)⁺.

Проміжна сполука 53

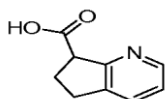
2-(2H-1,2,3-Триазол-2-іл)пропанова кислота (і-53)



Проміжну сполуку 53 одержують з 2H-1,2,3-триазол-2-ілоцтової кислоти з використанням процедури, аналогічної процедурі, що використовується для одержання і-51. PX-МС: m/z (ES) 142,2 (MH)⁺.

Проміжна сполука 54

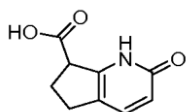
Сіль трифтороцтової кислоти 6,7-дигідро-5H-циклопента[б]піридин-7-карбонової кислоти (і-54)



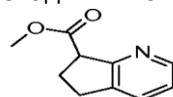
- До охолодженого (0°C) 1,6 М розчину н-бутиллітію в гексані (16 мл, 25 ммоль) додають 3,9 мл (25 ммоль) N, N,N'',N'-тетраметилетилєндіаміну, а потім розчин 3,0 мл (25 ммоль) 2,3-циклопентєнпіридину в 5 мл безводного тетрагідрофурану. Одержану суміш нагрівають до температури навколишнього середовища протягом 15 хв, і потім через реакційну суміш протягом 1 години барботують газ осушений діоксид вуглецю. Потім тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, і сиру тверду речовину очищують ВЕРХ з оберненою фазою (TMC Pro-Pac C18; градієнт суміші 0-40 % 0,01 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,01 % трифтороцтової кислоти у воді), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (2,0 г, 50 %). РХ-МС: m/z (ES) 164,1 (МН)⁺.

Проміжна сполука 55

2-Оксо-2,5,6,7-тетрагідро-1Н-циклопєнта[b]піридин-7-карбонова кислота (i-55)

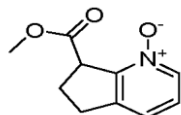


Стадія А. Метил-6,7-дигідро-5Н-циклопєнта[b]піридин-7-карбоксилат



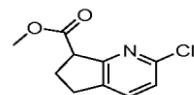
- До розчину 1,0 г (6,1 ммоль) проміжної сполуки 54 в суміші 10 мл метанолу і 10 мл дієтилового ефіру при 0°C в атмосфері азоту додають 9,0 мл (18 ммоль) 2,0 М розчини (триметилсиліл)діазометану в дієтиловому ефірі. Після перемішування протягом 5 хв реакцію гасять 2 мл льодяної оцтової кислоти. Всі леткі речовини випарюють у вакуумі, залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 50 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої смоли (1,0 г, 92 %). РХ-МС: m/z (ES) 177,1 (МН)⁺.

Стадія В. 1-Оксид метил-6,7-дигідро-5Н-циклопєнта[b]піридин-7-карбоксилату



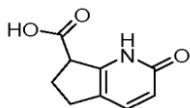
- До охолодженого (0°C) розчину 1,53 г (8,47 ммоль) метил-6,7-дигідро-5Н-циклопєнта[b]піридин-7-карбоксилату з описаної вище стадії А в 30 мл дихлорметану додають 1,61 г (9,31 ммоль) м-СРВА. Розчин перемішують протягом 1 години, і потім реакцію гасять 50 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Шари розділяють, і водну фазу екстрагують дихлорметаном (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини, яку використовують без додаткового очищення. РХ-МС: m/z (ES) 194,2 (МН)⁺.

Стадія С. Метил-2-хлор-6,7-дигідро-5Н-циклопєнта[b]піридин-7-карбоксилат



- До охолодженого (0°C) розчину 0,21 мл (2,28 ммоль) оксихлориду фосфору в 0,2 мл безводного ДМФА додають по краплях протягом 10 хв розчин 1,1 г (5,69 ммоль) 1-оксиду метил-6,7-дигідро-5Н-циклопєнта[b]піридин-7-карбоксилату з описаної вище стадії В в 15 мл хлороформу. Одержаний розчин нагрівають до температури навколишнього середовища і потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджують і виливають в 30 мл холодної води. Водний розчин екстрагують дієтиловим ефіром (3×30 мл) і потім один раз 30 мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі. Одержаний коричневий залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 50 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини (0,30 г, 25 %). РХ-МС: m/z (ES) 212,0 (МН)⁺.

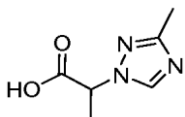
Стадія D. 2-Оксо-2,5,6,7-тетрагідро-1Н-циклопєнта[b]піридин-7-карбонова кислота



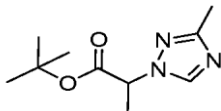
До 15 мл суміші тетрагідрофурану, метанолу і 1,0 н водного розчину LiOH в співвідношенні 3:1:1 додають 0,242 г (1,14 ммоль) метил-2-хлор-6,7-дигідро-5Н-циклопента[б]піридин-7-карбоксилату з описаної вище стадії С. Одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Розчин упарюють у вакуумі, і одержаний світло-коричневий залишок очищують ВЕРХ з оберненою фазою (YMC Pack Pro C18, колонка I.D. 100×20 мм, градієнт суміші 0-60 % 0,01 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,01 % трифтороцтової кислоти у воді), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді коричневого масла (184 мг, 90 %). РХ-МС: m/z (ES) 180,0 (МН)⁺.

Проміжна сполука 56

2-(3-Метил-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)пропанова кислота (i-56)

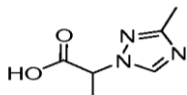


Стадія А. трет-Бутил-2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноат



До розчину 3-метил-1Н-1,2,4-триазолу (7,3 г, 88 ммоль) в ДМФА (75 мл) додають K₂CO₃ (60,7 г, 439 ммоль) і трет-бутиловий ефір 2-бромпропанової кислоти (14,6 мл, 88 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляють EtOAc (500 мл) і промивають водою (×3) і потім сольовим розчином. Органічний шар сушать над MgSO₄ і концентрують. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням сумішами EtOAc/ізогексан (20-100 %), і одержують 13 г сирого продукту у вигляді суміші регіоізомерів 3:1. Суміш очищують на Chiralcel OD з градієнтом від 4 % до 30 % IPA/гептан. Потім перші два піки відділяють на колонці з Chiralcel OD з ізократичним елюванням сумішшю 4 % IPA/гептан. Другий пік збирають як потрібний окремий стереоізомер (R або S) (трет-бутиловий ефір 2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)пропанової кислоти) (3,5 г, 19 %). ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (с, 1H), 4,90 (кв., J=7 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,72 (д, J=7 Гц, 3H), 1,40 (с, 9H). Обчислено ESI-МС для C₁₀H₁₇N₃O₂: точна маса 211,13; знайдено 156,05 (-трет-Bu).

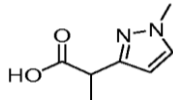
Стадія В. 2-(3-Метил-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)пропанова кислота



трет-Бутил-2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноат (1,0 г, 4,7 ммоль) розчиняють в 4 М розчині HCl в діоксані (100 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Продукт концентрують при зниженому тиску і сушать у високому вакуумі, і отримують (R або S) трет-бутил-2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)пропаноат у вигляді солі HCl (850 мг). Обчислено ESI-МС для C₆H₉N₃O₂: точна маса 155,07; знайдено 156,05.

Проміжна сполука 57

2-(1-Метил-1Н-піразол-3-іл)пропанова кислота (i-57)



Стадія А. Бензилпропіолат

До розчину 17,0 г (233 ммоль) пропіолової кислоти в 600 мл безводного ДМФА додають 39,9 г (233 ммоль) бензилброміду, а потім додають по частинах 76,0 г (233 ммоль) Cs₂CO₃. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 24 годин реакцію гасять насиченим водним розчином хлориду амонію, і суміш екстрагують EtOAc (3×200 мл). Об'єднані екстракти промивають водою і потім сольовим розчином і сушать над безводним сульфатом натрію. Потім суміш фільтрують через шар силікагелю, промиваючи гексаном, фільтрат упарюють при зниженому тиску, і одержують сирій продукт реакції. Сирій продукт очищують хроматографією на силікагелі з елюванням з градієнтом сумішами 0-20 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (13,8 г, 35 %). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500

МГц) δ 7,41 (м, 5H), 5,25 (с, 2H), 2,92 (с, 1H).

Стадія В. Бензил-2-(трибутилстаніл)акрилат

До розчину 6,42 г (40,1 ммоль) бензилпропіолату з описаної вище стадії А в 25 мл безводного ТГФ додають 0,93 г (0,80 ммоль) тетракис(трифенілфосфін)паладію(0), а потім протягом 15 хв розчин 12,6 г (42,1 ммоль) гідриду трибутилолова в 25 мл безводного ТГФ. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок фільтрують через шар целіту®, який потім промивають гексаном. Фільтрат концентрують у вакуумі, сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі з елюванням з градієнтом сумішами 0-15 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (13 г, 73 %). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц) δ 7,39 (м, 5H), 6,99 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 5,98 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 1,47 (м, 6H), 1,30 (м, 6H), 0,96 (м, 6H), 0,89 (т, $J=7,4$ Гц, 9H).

Стадія С. Бензил-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)акрилат

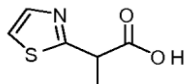
До розчину 0,30 г (1,4 ммоль) 3-йод-1-метил-1H-піразолу в 3 мл безводного ТГФ додають розчин 0,82 г (1,8 ммоль) бензил-2-(трибутилстаніл)акрилату з описаної вище стадії В в 1 мл безводного ТГФ, 0,18 г (0,15 ммоль) тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) і 0,14 г (1,4 ммоль) хлориду міді(I). Реакційну суміш гріють при 55°C протягом 12 годин, охолоджують і упарюють досуха при зниженому тиску. Залишок розчиняють в 10 мл суміші 1:1 гексану і EtOAc і потім фільтрують через шар целіту®. Шар промивають 15 мл суміші 1:1 гексану і EtOAc, і об'єднані фільтрати упарюють досуха. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюванням з градієнтом сумішами 0-80 % EtOAc в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (0,23 г, 66 %). PX-MC: m/z (ES) 265 ($M+\text{Na}$) $^+$.

Стадія D. 2-(1-Метил-1H-піразол-3-іл)пропанова кислота

До 0,10 мг (0,093 ммоль) 10 % паладію-на-вугіллі додають розчин (0,23 г, 0,93 ммоль) одержаного вище на стадії С бензил-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)акрилату в 6 мл метанолу. Одержану суспензію перемішують в атмосфері водню (~98,1 кПа (1 атмосфера)) протягом ночі. Залишок фільтрують через шар целіту®, і шар промивають холодним метанолом. Об'єднані фільтрати упарюють при зниженому тиску, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої смоли (0,11 г, 76 %). PX-MC: m/z (ES) 155 (MH) $^+$.

Проміжна сполука 58

2-(1,3-Тіазол-2-іл)пропанова кислота (i-58)



Стадія А. Етил-2-(1,3-тіазол-2-іл)пропаноат

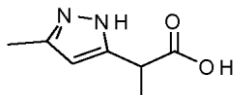
Етил-2-(1,3-тіазол-2-іл)пропаноат одержують згідно з процедурою, описаною в Dondoni A., Dall'Occo T., Giancarlo F., Fogagnolo M., Medici A., Tetrahedron Letters, 1984, 25, 3633-3636.

Стадія В. 2-(1,3-Тіазол-2-іл)пропанова кислота

До розчину 0,26 г (1,5 ммоль) етил-2-(1,3-тіазол-2-іл)пропаноату з описаної вище стадії А в 15 мл метанолу додають 3,0 мл (15 ммоль) 5,0 М водного розчину гідроксиду натрію. Одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш упарюють у вакуумі для видалення метанолу, і водну фазу підкислюють 2н соляною кислотою до досягнення рН 4. Водний розчин очищують ВЕРХ з оберненою фазою (TMC Pro-Rac C18; градієнт суміші 0-25 % 0,1 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді). Чисті фракції ліофілізують протягом ночі, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,17 г, 71 %). PX-MC: m/z (ES) 158 (MH) $^+$.

Проміжна сполука 59

2-(3-Метил-1H-піразол-5-іл)пропанова кислота (i-59)



Стадія А. Етил-2-метил-3,5-діоксогоксаноат

Етил-2-метил-3,5-діоксогоксаноат одержують згідно з процедурою, описаною в Solladie G., Gehrold N., Maignan J., Eur. J. Org. Chem., 1999, 2309-2314.

Стадія В. Етил-2-(3-метил-1H-піразол-5-іл)пропаноат

До розчину 18,6 г (100 ммоль) етил-2-метил-3,5-діоксогоксаноату з описаної вище стадії А в 200 мл ТГФ і 50 мл води додають 3,45 мл (110 ммоль) безводного гідразину. Двофазну реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі і потім упарюють у вакуумі досуха. Сирий жовтий залишок розчиняють в суміші етилацетату і води і

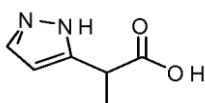
пропускають через шар 50 г силікагелю. Потім фільтрат упарюють у вакуумі досуха, залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюванням з градієнтом сумішами 0-100 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (1,89 г, 10 %). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц) δ 7,26 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,20-4,12 (м, 2H), 3,81 (кв., $J=7,3$ Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,51 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,25 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). PX-MC: m/z (ES) 183 (MH) $^+$.

Стадія С. 2-(3-Метил-1H-піразол-5-іл)пропанова кислота

До розчину 1,24 г (6,8 ммоль) етил-2-(3-метил-1H-піразол-5-іл)пропаноату з описаної вище стадії В в 20 мл метанолу і 5 мл води додають 1,5 мл (7,5 ммоль) водних 5,0 М розчини гідроксиду натрію. Одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 2,5 години і потім упарюють у вакуумі для видалення метанолу. Водну фазу екстрагують етилацетатом (2×75 мл) і підкислюють 2н соляною кислотою до досягнення рН 4. Водний розчин екстрагують етилацетатом (5×50 мл), об'єднані органічні шари сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і упарюють, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої смоли (0,80 г, 76 %). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц) δ 10,23 (ушир.с, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 3,87 (кв., $J=7,3$ Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,59 (д, $J=7,3$ Гц, 3H). PX-MC: m/z (ES) 155 (MH) $^+$.

Проміжна сполука 60

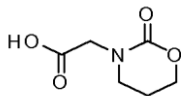
2-(1H-Піразол-5-іл)пропанова кислота (i-60)



Проміжну сполуку 60 одержують з комерційно доступних етилформіату і етил-2-метил-3-оксобутаноату з використанням процедури, аналогічної процедурі, що використовується для одержання проміжної сполуки 59. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц) δ 7,50 (с, 1H), 7,13 (ушир.с, 1H), 6,22 (с, 1H), 3,95 (кв., $J=7,3$ Гц, 1H), 1,63 (д, $J=7,3$ Гц, 3H). PX-MC: m/z (ES) 141 (MH) $^+$.

Проміжна сполука 61

(2-Оксо-1,3-оксазинан-3-іл)оцтова кислота (i-61)



Стадія А. 1,3-Оксазинан-2-он

До розчину 4,75 г (29,3 ммоль) 1,1'-карбонілдіімідазолу в 260 мл безводного дихлорметану додають 4,6 мл (27 ммоль) DIEA, а потім 2,00 г (27 ммоль) 3-амінопропан-1-олу. Одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі, і потім реакцію гасять насиченим водним розчином хлориду амонію. Шари розділяють, і водну фазу екстрагують дихлорметаном (2×30 мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і упарюють у вакуумі. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюванням з градієнтом сумішами 5-15 % метанолу в етилацетаті, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорої смоли (0,20 г, 7,6 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 6,12 (ушир.с, 1H), 4,29 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,36 (тд, $J=6,2$, 2,3 Гц, 2H), 2,00-1,95 (м, 2H).

Стадія В. Метил(2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл)ацетат

Розчин 0,20 г (2,0 ммоль) 1,3-оксазинан-2-ону з описаної вище стадії А в 2 мл безводного ДМФА завантажують в 10-мл круглодонну колбу, що містить 0,13 г (3,2 ммоль) 60 % суспензії гідриду натрію в мінеральному маслі в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 10 хв додають в один прийом 0,37 г (2,4 ммоль) метилбромацетату, і реакційну суміш перемішують протягом ночі. Потім реакцію гасять 5 мл насиченого водного розчину хлориду амонію, і потім суміш розбавляють 20 мл води. Одержану суспензію екстрагують етилацетатом (3×10 мл), і об'єднані органічні шари промивають водою (2×3 мл) і сольовим розчином (1×3 мл) і сушать над сульфатом магнію. Суміш фільтрують, упарюють, залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 5 % метанолу в етилацетаті, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорого масла (0,068 г, 20 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 4,28 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,36 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,08-2,04 (м, 2H). PX-MC: m/z (ES) 174 (MH) $^+$.

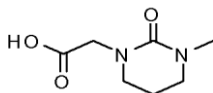
Стадія С. (2-Оксо-1,3-оксазинан-3-іл)оцтова кислота

До розчину 0,068 г (0,39 ммоль) метил(2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл)ацетату з описаної вище стадії В в 6 мл ТГФ, 2 мл води і 2 мл метанолу додають 0,60 мл (1,2 ммоль) водного 2,0 М розчину гідроксиду натрію. Одержану суміш перемішують при температурі навколишнього

середовища протягом 3 годин і потім упарюють у вакуумі для видалення метанолу і ТГФ. Водну фазу підкислюють 2н соляною кислотою до досягнення рН 2 і потім екстрагують сумішшю 30 % ізопропілового спирту в хлороформі (3×10 мл). Об'єднані органічні шари сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і упарюють, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,06 г, 99 %). ¹H ЯМР (CD₃OD, 500 МГц) δ: 4,32 (т, J=5,4 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,41 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,10-2,05 (м, 2H). PX-MC: m/z (ES) 160 (MH)⁺.

Проміжна сполука 62

(3-Метил-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)оцтова кислота (i-62)



Стадія А. 1-Метилтетрагідропіримідин-2(1H)-он

До розчину 10,1 г (62,4 ммоль) 1,1'-карбонілдіімідазолу в 113 мл безводного дихлорметану додають 10,0 мл (56,7 ммоль) DIEA, а потім 5,00 г (56,7 ммоль) N-метилпропан-1,3-діаміну. Одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом ночі, і потім реакцію гасять насиченим водним розчином хлориду амонію. Шари розділяють, і водну фазу екстрагують дихлорметаном (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і упарюють у вакуумі. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюванням з градієнтом сумішами 5-15 % метанолу в етилацетаті, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорої смоли (0,700 г, 10,0 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 4,69 (ушир.с, 1H), 3,30-3,27 (м, 2H), 3,24 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,92 (с, 3H), 1,96-1,92 (м, 2H).

Стадія В. трет-Бутил(3-метил-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)ацетат

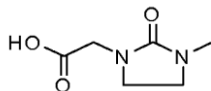
Розчин 0,30 г (2,6 ммоль) 1-метилтетрагідропіримідин-2(1H)-ону з описаної вище стадії А в 5 мл безводного ДМФА завантажують в 10-мл круглодонну колбу, що містить 0,16 г (4,2 ммоль) 60 % суспензії гідриду натрію в мінеральному маслі в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 10 хв додають в один прийом 0,62 г (3,2 ммоль) трет-бутилбромацетату, і реакційну суміш перемішують протягом ночі. Потім реакцію гасять 5 мл насиченого водного розчину хлориду амонію, і потім суміш розбавляють 20 мл води. Одержану суспензію екстрагують етилацетатом (3×10 мл), і об'єднані органічні шари промивають водою (2×3 мл) і сольовим розчином (1×3 мл) і сушать над сульфатом магнію. Суміш фільтрують, упарюють, залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюванням з градієнтом сумішами 0-5 % метанолу в етилацетаті, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорого масла (0,090 г, 15 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 3,88 (с, 2H), 3,23 (т, J=6 Гц, 2H), 3,20 (т, J=6 Гц, 2H), 2,84 (с, 3H), 1,94-1,89 (м, 2H), 1,37 (с, 9H). PX-MC: m/z (ES) 229 (MH)⁺.

Стадія С. (3-Метил-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)оцтова кислота

До розчину 0,090 г (0,39 ммоль) трет-бутил(3-метил-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)ацетату з описаної вище стадії В в 4 мл безводного дихлорметану додають 1 мл ТФК. Одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 6 годин, потім упарюють у вакуумі досуха, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої смоли (0,68 г, 99 %). PX-MC: m/z (ES) 173 (MH)⁺.

Проміжна сполука 63

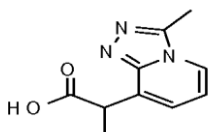
(3-Метил-2-оксоімідазолідин-1-іл)оцтова кислота (i-63)



(3-Метил-2-оксоімідазолідин-1-іл)оцтову кислоту одержують з комерційно доступного N-метилетан-1,2-діаміну з використанням процедури, аналогічної процедурі, що використовується для одержання проміжної сполуки 62. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,21 (ушир.с, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,48-3,42 (м, 2H), 3,39-3,59 (м, 2H), 2,80 (с, 3H). PX-MC: m/z (ES) 159 (MH)⁺.

Проміжна сполука 64

2-(3-Метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)пропанова кислота (i-64)



Стадія А. N'-(3-Бромпіридин-2-іл)ацетогідрозид

До розчину 0,800 г (3,38 ммоль) 2,3-дибромпіридину в 10 мл безводного 1,4-діоксану

додають 0,325 г (10,1 ммоль) безводного гідразину, і одержану суміш гріють при 85°C протягом 8 годин. Реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища і потім упарюють у вакуумі досуха. Сирий залишок розчиняють в безводному дихлорметані, і розчин в атмосфері азоту охолоджують до -78°C на бані з сухим льодом і ацетоном. Потім додають 1,0

5 мл (6,8 ммоль) триетиламіну, а потім 0,210 г (2,72 ммоль) ацетилхлориду. Одержану суміш нагрівають до температури навколишнього середовища протягом 20 хв, і потім всі леткі речовини видаляють у вакуумі. Залишок суспендують в 20 мл води і екстрагують етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані екстракти промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють, і одержують вказану в заголовку сполуку (0,18 г, 23 %). PX-MC: m/z (ES)

10 230, 232 (MH)⁺ і 188, 190 (MH-COCH₃)⁺.

Стадія В. 8-Бром-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин

До розчину 0,17 г (0,74 ммоль) N'-(3-бромпіридин-2-іл)ацетогідразиду з описаної вище стадії А в 40 мл безводного толуолу додають 3 мл льодяної оцтової кислоти, і одержану суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 20 годин з використанням пастки Старка.

15 Реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища і потім упарюють у вакуумі досуха, і одержують вказану в заголовку сполуку (0,13 г, 84 %). PX-MC: m/z (ES) 212, 214 (MH)⁺.

Стадія С. Бензил-2-(3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)акрилат

До розчину 0,13 г (0,61 ммоль) 8-бром-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину з описаної вище стадії В в 4 мл безводного ТГФ додають розчин 0,36 г (0,80 ммоль) бензил-2-(трибутилстаніл)акрилату (див. проміжну сполуку 62, стадія В) в 1 мл безводного ТГФ, 0,11 г (0,09 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) і 0,067 г (0,67 ммоль) хлориду міді(I). Реакційну суміш гріють при 60°C протягом 6 годин, охолоджують і фільтрують через шар целіту®. Шар промивають 15 мл дихлорметану, і об'єднані фільтрати упарюють досуха. Сирий

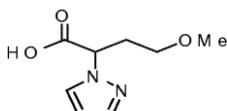
20 залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюванням з градієнтом сумішами 0-6 % метанолу в етилацетаті, і одержують вказану в заголовку сполуку (0,13 г, 73 %). PX-MC: m/z (ES) 294 (MH)⁺.

Стадія D. 2-(3-Метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)пропанова кислота

До 0,040 г (0,038 ммоль) 10 % паладію-на-вугіллі додають розчин (0,080 г, 0,27 ммоль) одержаного вище на стадії С бензил-2-(3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-8-іл)акрилату в 4 мл метанолу. Одержану суспензію перемішують в атмосфері водню (~98,1 кПа (1 атмосфера)) протягом 6 годин. Залишок фільтрують через шар целіту®, і шар промивають холодним метанолом. Об'єднані фільтрати упарюють при зниженому тиску, і одержують вказану в заголовку сполуку (0,043 г, 77 %). PX-MC: m/z (ES) 206 (MH)⁺.

Проміжна сполука 65

4-Метокси-2-(1H-піразол-1-іл)бутанової кислота (i-65)



Стадія А. Метил-4-метокси-2-(1H-піразол-1-іл)бутаноат

До охолодженого (78°C) розчину 1,32 г (10,0 ммоль) метил-4-метоксибутаноату в 15 мл безводного ТГФ при перемішуванні в атмосфері азоту додають 10,5 мл (10,5 ммоль) 1,0 М розчини LiHMDS в тетрагідрофурані. Одержану суміш перемішують протягом 1 години, і потім додають 1,09 г (10 ммоль) хлортриметилсилану. Після перемішування протягом 20 хв додають 1,78 г (10,0 ммоль) твердого N-бромсукциніміду, і суміш перемішують протягом 2 годин при -78°C і потім поступово протягом 40 хв нагрівають до температури навколишнього середовища.

45 Реакцію гасять насиченим водним розчином хлориду амонію, і потім водну фазу екстрагують етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і упарюють у вакуумі досуха. Сирий залишок розчиняють в 15 мл ДМФА, і додають 5,5 г (40 ммоль) карбонату калію, а потім 3,4 г (50 ммоль) 1H-піразолу. Одержану суміш гріють при 80°C протягом 40 хв і потім охолоджують до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляють 75 мл води і екстрагують етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані екстракти промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі досуха. Сирий залишок очищують ВЕРХ з оберненою фазою (TMC Pro-Пас C18; градієнт суміші 0-75 % 0,1 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді), і одержують вказану в заголовку сполуку

50 (0,26 г, 13 %). PX-MC: m/z (ES) 199 (MH)⁺.

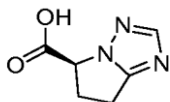
Стадія В. 4-Метокси-2-(1H-піразол-1-іл)бутанової кислота

До розчину 0,045 г (0,23 ммоль) метил-4-метокси-2-(1H-піразол-1-іл)бутаноату з описаної

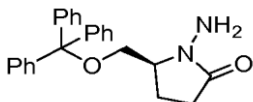
вище стадії А в 2 мл метанолу додають розчин 0,032 г (0,57 ммоль) гідроксиду калію в 0,5 мл води. Суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1,5 години і потім підкислюють 2н соляною кислотою до досягнення рН 4. Суміш упарюють для видалення всіх летких речовин і потім екстрагують етилацетатом. Об'єднані екстракти промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють досуха, і одержують вказану в заголовку сполуку (0,040 г, 95 %). РХ-МС: m/z (ES) 185 (МН)⁺.

Проміжна сполука 66

(5S)-6,7-Дигідро-5Н-піроло[1,2-b1,2,4]триазол-5-карбонова кислота (i-66)

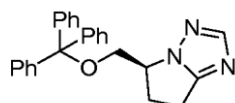


Стадія А. (5S)-1-Аміно-5-[(третилокси)метил]піролідін-2-он



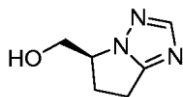
До охолодженого (0°C) розчину 0,550 г (1,54 ммоль) (S)-третилгідроксиметилпіролідинону в 10 мл 1,2-диметоксітану в атмосфері азоту додають 0,123 г (3,08 ммоль) 60 % суспензії гідриду натрію в мінеральному маслі. Після перемішування протягом 30 хв додають невеликими порціями протягом 30 хв розчин 0,828 г (3,85 ммоль) 2-[(аміноокси)сульфоніл]-1,3,5-триметилбензолу в 5 мл діетилового ефіру. Реакційну суміш нагрівають до температури навколишнього середовища протягом ночі і потім фільтрують. Фільтрувальний шар промивають діетиловим ефіром, і фільтрат послідовно промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином. Потім органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. Отримана тверда речовина забруднена мінеральним маслом з суспензії гідриду натрію і має масу 0,6 г (вихід кількісний). РХ-МС: m/z (ES) 395 (М+Na)⁺.

Стадія В. (5S)-5-[(Третилокси)метил]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b1,2,4]триазол



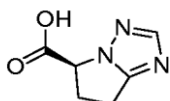
До розчину 0,540 г (1,45 ммоль) (5S)-1-аміно-5-[(третилокси)метил]піролідін-2-ону з описаної вище стадії А в 5 мл безводного ДМФА при перемішуванні додають 0,327 г (7,25 ммоль) формаміду, а потім 0,050 г (0,36 ммоль) хлориду цинку(II). Одержану суміш гріють при 160°C протягом 48 годин, охолоджують до температури навколишнього середовища і розбавляють 25 мл етилацетату. Розчин послідовно промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою і сольовим розчином, і органічний шар сушать над сульфатом магнію. Потім суміш фільтрують, упарюють у вакуумі досуха, залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюванням з градієнтом сумішами 0-100 % етилацетату в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку (0,27 г, 49 %). РХ-МС: m/z (ES) 382 (МН)⁺.

Стадія С. (5S)-6,7-Дигідро-5Н-піроло[1,2-b1,2,4]триазол-5-ілметанол



Продукт з описаної вище стадії В 0,27 г (0,71 ммоль) (5S)-5-[(третилокси)метил]-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b1,2,4]триазолу розчиняють в 35 мл 4,0 М розчину хлороводню в безводному 1,4-діоксані. Реакційну суміш перемішують протягом 10 хв, реакцію гасять 20 мл метанолу, і потім суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок очищують ВЕРХ з оберненою фазою (ТМС Pro-Рас С18; градієнт суміші 0-90 % 0,1 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді), і одержують вказану в заголовку сполуку (0,050 г, 50 %). РХ-МС: m/z (ES) 140 (МН)⁺.

Стадія D. (5S)-6,7-Дигідро-5Н-піроло[1,2-b1,2,4]триазол-5-карбонова кислота



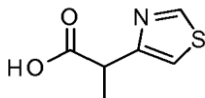
До розчину 0,025 г (0,18 ммоль) (5S)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-b1,2,4]триазол-5-ілметанолу з описаної вище стадії С в 1 мл водного фосфатного буферу, рН 6,7, і 1 мл ацетонітрилу при

перемішуванні додають 0,0020 г (0,013 ммоль) 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-оксиду, 0,033 г (0,36 ммоль) хлориту натрію (33 мг, 0,036 ммоль) і 0,0044 мл (0,0036 ммоль) гіпохлориту натрію. Одержану суміш перемішують при 35°C протягом 72 годин і потім концентрують у вакуумі досуха. Залишок розчиняють в 1 мл (4 ммоль) 4,0 М розчину хлороводню в безводному 1,4-діоксані і концентрують у вакуумі. Сирий залишок очищують ВЕРХ з оберненою фазою (TMC Pro-Pac C18; градієнт суміші 0-70 % 0,1 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,1 % трифтороцтової кислоти у воді), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді солі ТФК. Потім продукт розчиняють в 1 мл 4,0 М розчину хлороводню в безводному 1,4-діоксані і концентрують у вакуумі, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді солі гідрохлориду.

PX-МС: m/z (ES) 154 (MH)⁺.

Проміжна сполука 67

2-(1,3-Тіазол-4-іл)пропанова кислота (i-67)



Стадія А. Етил-2-(1,3-тіазол-4-іл)пропаноат

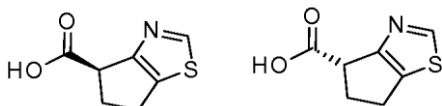
До охолодженого (0°C) розчину 43,3 г (300 ммоль) етил-2-метилацетоацетату в 270 мл хлороформу додають по краплях протягом 30 хв розчин 15,5 мл (300 ммоль) бром у 30 мл хлороформу. Після завершення додавання суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Через реакційну суміш барботують повітря протягом 70 хв, потім розчин сушать над сульфатом натрію, фільтрують і упарюють, і одержують 66,0 г (99,0 %) блідо-оранжевого масла. До охолодженої (0°C) суміші 40,0 г (180 ммоль) одержаної проміжної сполуки і 10,7 мл (269 ммоль) формаміду в 400 мл безводного 1,4-діоксану додають 15,0 г (67,2 ммоль) пентасульфиду фосфору. Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 1,5 години і потім гріють при 93°C протягом 2,5 години. Після охолодження до температури навколишнього середовища протягом ночі всі леткі речовини видаляють у вакуумі, і залишок підлучнюють, додаючи насичений водний розчин бікарбонату натрію. Водну фазу екстрагують дихлорметаном (3×300 мл), і об'єднані органічні шари промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою і сольовим розчином і потім сушать над сульфатом магнію. Суміш фільтрують, упарюють, залишок очищують РХСД (Biotage Horizon 2x FLASH 65i), елюент: 100 % гексану (450 мл), потім градієнт, що підвищується від 100 % гексану до суміші 25 % EtOAc в гексані (2400 мл), потім суміш 25 % EtOAc в гексані (1200 мл), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді оранжевого масла (20,0 г, 60,0 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 1,24 (т, J=7,1, 3H), 1,58 (д, J=7,3, 3H), 4,05 (кв., J=7,3, 1H), 4,17 (м, 2H), 7,18 (д, J=1,3, 1H), 8,76 (д, J=1,6, 1H).

Стадія В. 2-(1,3-Тіазол-4-іл)пропанова кислота

Розчин 5,0 г (27 ммоль) етил-2-(1,3-тіазол-4-іл)пропаноату з описаної вище стадії А в 25 мл метанолу додають по краплях до суміші 6,6 мл (33 ммоль) водного 5н розчину NaOH, води (16 мл) і метанолу (30 мл). Після завершення додавання суміш перемішують протягом 2 годин. Метанол видаляють випарюванням, і доводять рН водної суміші, що залишилася, до ~2,5 концентрованою соляною кислотою. Суміш насичують твердим хлоридом натрію і екстрагують EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом натрію і обробляють активованим вугіллям протягом ночі. Суміш фільтрують і упарюють, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (4,0 г, 95 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 1,63 (д, J=7,3, 3H), 4,11 (кв., J=7,3), 7,25 (д, J=1,8, 1H), 8,88 (д, J=1,8, 1H), 10,25 (ушир.с, 1H).

Проміжні сполуки 68 і 69

(4R)-5,6-Дигідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазол-4-карбонова кислота (i-68) і (4S)-5,6-дигідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазол-4-карбонова кислота (i-69)

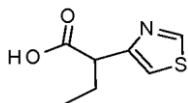


Проміжні сполуки 68 і 69 одержують з етил-2-оксоциклопентанкарбоксилату з використанням процедури, аналогічної процедурі, що використовується для одержання проміжної сполуки 47. Два енантіомери розділяють за допомогою SFC (Supercritical Fluid Chromatography) CO₂ S з використанням колонки AD-H, 10 % MeOH/90 % CO₂, 2,1 мл/хв, 10000 кПа (100 бар), 40°C. Елюований першим енантіомер (4S)-5,6-дигідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазол-4-карбонову кислоту позначають як проміжну сполуку 68 (i-68), і другий

елюйований енантіомер (4R)-5,6-дигідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазол-4-карбонову кислоту позначають як проміжну сполуку 69 (i-69). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 2,59-2,68 (м, 1H), 2,71-2,79 (м, 1H), 2,83-2,90 (м, 1H), 2,92-3,00 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 8,82 (с, 1H), 12,45 (с, 1H).

Проміжна сполука 70

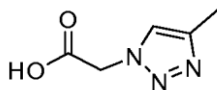
5 2-(1,3-Тіазол-4-іл)бутанової кислота (i-70)



2-(1,3-Тіазол-4-іл)бутанову кислоту одержують з комерційно доступних 1,3-тіазол-4-ілоцтової кислоти і етилідиду з використанням процедури, аналогічної процедурі, що використовується для одержання проміжної сполуки 26. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 0,95 (т, J=7,3, 3H), 1,25 (т, J=7,3, 3H), 1,95-2,05 (м, 1H), 2,08-2,17 (м, 1H), 3,88 (т, J=7,6, 1H), 4,15-4,23 (м, 2H), 7,22 (д, J=1,8, 1H), 8,77 (д, J=1,8, 1H).

Проміжна сполука 71

4-Метил-1H-1,2,3-триазол-1-ілоцтова кислота (i-71)



15 Стадія А. Етил[4-метил-5-(триметилсиліл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]ацетат

До розчину 2,0 г (18 ммоль) 1-(триметилсиліл)-1-проїну в толуолі (20 мл) додають 2,3 г (18 ммоль) етилазидоацетату. Реакційну суміш гріють при 120°C протягом ночі і потім охолоджують до температури навколишнього середовища. Всі леткі речовини видаляють при зниженому тиску, залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з елююванням з градієнтом сумішами 5-25 % ацетону в гексані, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (0,77 г, 18 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 5,01 (с, 2H), 4,2 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,22 (м, 3H), 0,295 (с, 9H).

Стадія В. Етил[4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл]ацетат

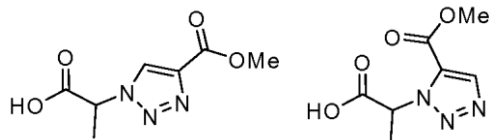
25 До розчину 0,77 г (3,2 ммоль) етил[4-метил-5-(триметилсиліл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]ацетату з описаної вище стадії А в 2 мл ТГФ додають 1,3 мл (32 ммоль) розчини 50 % фтороводневої кислоти у воді. Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім упарюють у вакуумі досуха. Потім додають 5 мл 2,0н розчину аміаку в метанолі, потім суміш знов упарюють у вакуумі досуха. Суміш розчиняють в дихлорметані, фільтрують і потім упарюють у вакуумі, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді прозорої смоли (0,51 г, 93 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,5 (с, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,23 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,30 (м, 3H).

Стадія С. [4-Метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл]оцтова кислота

35 До розчину 0,51 г (3,0 ммоль) етил[4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл]ацетату з описаної вище стадії В в тетрагідрофурані (10 мл) і метанолі (6 мл) додають 6 мл (6 ммоль) водного 1,0 М розчину гідроксиду літію. Одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Реакційну суміш нейтралізують 8 мл 2н соляної кислоти і потім упарюють для видалення всіх летких речовин. Водну фазу екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють досуха, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,40 г, 95 %). РХ/МС 142 (M+1).

40 Проміжна сполука 72: 2-[4-(метоксикарбоніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]пропанова кислота (i-72)

Проміжна сполука 73: 2-[5-(метоксикарбоніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]пропанова кислота (i-73)



Стадія А. Метил-1-(2-трет-бутокси-1-метил-2-оксоетил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат і метил-1-(2-трет-бутокси-1-метил-2-оксоетил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат

45 До розчину 1,87 г (22,3 ммоль) метилпроп-2-іноату в 40 мл толуолу додають 1,9 г (11 ммоль) трет-бутил-2-азидопропанату. Реакційну суміш гріють при 100°C протягом 3 годин і потім охолоджують до температури навколишнього середовища. Всі леткі речовини видаляють при зниженому тиску, сирий залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з елююванням з градієнтом сумішами 5-25 % ацетону в гексані, і одержують названі в заголовку сполуки.

Метил-1-(2-трет-бутоксиг-1-метил-2-оксоетил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (більш низький Rf) (1,4 г, 50 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,30 (с, 1H), 5,46-5,41 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 1,83 (д, 3H), 1,47 (с, 9H). PX-MC: m/z (ES) 256 (MH) $^+$.

Метил-1-(2-трет-бутоксиг-1-метил-2-оксоетил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат (більш високий Rf) (0,45 г, 16 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,15 (с, 1H), 5,77-5,72 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,95 (д, J=7,3 Гц, 3H), 1,41 (с, 9H). PX-MC: m/z (ES) 256 (MH) $^+$.

Стадія В. (i-72): 2-[4-(Метоксикарбоніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]пропанова кислота

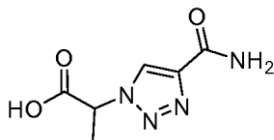
До розчину 0,55 г (2,2 ммоль) метил-1-(2-трет-бутоксиг-1-метил-2-оксоетил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилату з описаної вище стадії А в 3 мл безводного 1,4-діоксану при перемішуванні додають 2,7 мл (11 ммоль) 4,0 М розчину хлороводню в 1,4-діоксані. Одержану суміш перемішують протягом 1 години, потім упарюють досуха, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,40 г, 93 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,67 (с, 1H), 5,60 (кв., J=7,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,88 (д, J=7,3 Гц, 3H). PX-MC: m/z (ES) 200 (MH) $^+$.

15 Стадія В. (i-73): 2-[5-(Метоксикарбоніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]пропанова кислота

До розчину 0,40 г (1,6 ммоль) метил-1-(2-трет-бутоксиг-1-метил-2-оксоетил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилату з описаної вище стадії А в 3 мл безводного 1,4-діоксану при перемішуванні додають 2,7 мл (11 ммоль) 4,0 М розчину хлороводню в 1,4-діоксані. Одержану суміш перемішують протягом 1 години, потім упарюють досуха, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,27 г, 87 %). PX-MC m/z (ES) 200 (MH) $^+$.

Проміжна сполука 74

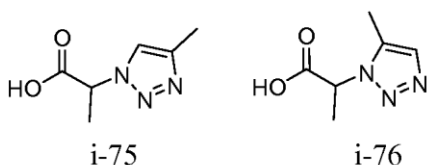
2-[4-(Амінокарбоніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]пропанова кислота (i-74)



25 2-[4-(Амінокарбоніл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]пропанову кислоту одержують з комерційно доступних пропіоламідом і трет-бутил-2-азидопропанатом з використанням процедури, аналогічної процедурі, що використовується для одержання проміжної сполуки 52. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ : 8,48 (с, 1H), 5,50 (кв., J=7,3 Гц, 1H), 1,85 (д, J=7,3 Гц, 3H). PX-MC: m/z (ES) 185 (MH) $^+$.

Проміжні сполуки 75 і 76

30 2-(4-Метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)пропанова кислота (i-75) і 2-(5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)пропанова кислота (i-76)



Стадія А. Метил-2-[4-метил-5-(триметилсиліл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]пропаноат і метил-2-[5-метил-4-(триметилсиліл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]пропаноат

35 До розчину 1,9 г (17 ммоль) триметил(проп-1-ін-1-іл)силану в 20 мл толуолу додають 2,3 г (18 ммоль) метил-2-азидопропаноату. Реакційну суміш гріють при 120°C протягом 3 годин. Суміш охолоджують, і розчинник випарюють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням з градієнтом сумішами 5-25 % ацетону в гексані, і одержують названі в заголовку сполуки як суміш метил-2-[4-метил-5-(триметилсиліл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]пропаноату і метил-2-[5-метил-4-(триметилсиліл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]пропаноату в співвідношенні ~6:1 у вигляді безбарвного масла (3,0 г, 80 %). PX-MC m/z (ES) 242 (MH) $^+$.

Стадія В. Метил-2-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)пропаноат і метил-2-(5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)пропаноат

45 До розчину 1,3 г (5,4 ммоль) метил-2-[4-метил-5-(триметилсиліл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]пропаноату і метил-2-[5-метил-4-(триметилсиліл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]пропаноату з описаної вище стадії А в 2 мл ТГФ додають 2,2 мл (54 ммоль) розчину 50 % фтороводневої кислоти у воді. Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хв і потім упарюють у вакуумі досуха. Потім додають 8 мл 2,0N розчину аміаку в метанолі, і потім суміш знов упарюють у вакуумі досуха. Суміш розчиняють в дихлорметані, фільтрують і потім упарюють у вакуумі, і одержують названі в заголовку сполуки як суміш метил-2-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)пропаноату і метил-2-(5-метил-1H-1,2,3-триазол-1-іл)пропаноату в співвідношенні ~8:1. Суміш

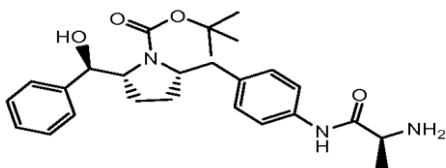
являє собою прозору смолу (0,67 г, 73 %). PX-MC m/z (ES) 170 (MH)⁺.

Стадія С. 2-(4-Метил-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)пропанова кислота і 2-(5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)пропанова кислота

До розчину 0,76 г (4,5 ммоль) метил-2-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)пропаноату і метил-2-(5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)пропаноату з описаної вище стадії В в 12 мл етанолу додають 13,5 мл (13,5 ммоль) водного 1,0 М розчину гідроксиду літію. Одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Реакційну суміш підкислюють 2Н соляною кислотою до досягнення рН 4 і потім упарюють для видалення всіх летких речовин. Водну фазу екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють досуха, і одержують названі в заголовку сполуки як суміш 2-(4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)пропанової кислоти і 2-(5-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)пропанової кислоти в співвідношенні ~8:1. Суміш являє собою не зовсім білу тверду речовину (0,50 г, 58 %). PX-MC m/z (ES) 156 (MH)⁺.

Проміжна сполука 77

трет-Бутил-(2S, 5R)-2-(4-((2S)-2-амінопропаноїл)аміно)бензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідін-1-карбоксилат (i-77)



Стадія А. трет-Бутил-(2S, 5R)-2-{4-[(9Н-флуорен-9-ілокси)карбоніл]аміно}пропаноїл)аміно}бензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідін-1-карбоксилат

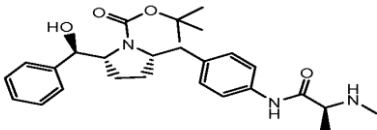
До розчину 1,85 г (4,82 ммоль) проміжної сполуки i-13a в 20 мл дихлорметану додають 1,0 мл (7,24 ммоль) триетиламіну, а потім 1,67 г (5,07 ммоль) комерційно доступного 9Н-флуорен-9-іл-[(1S)-2-хлор-1-метил-2-оксоетил]карбамату. Одержану суміш перемішують протягом 1,5 години, і потім всі леткі речовини видаляють у вакуумі. Залишок розбавляють водою і потім екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють, і одержують сирю вказану в заголовку сполуку, яку використовують без додаткового очищення (3,2 г). PX-MC m/z (ES) 676 (MH)⁺.

Стадія В. трет-Бутил-(2S, 5R)-2-(4-((2S)-2-амінопропаноїл)аміно)бензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідін-1-карбоксилат

До розчину 3,15 г (4,65 ммоль) трет-бутил-(2S, 5R)-2-(4-((2S)-2-[(9Н-флуорен-9-ілокси)карбоніл]аміно}пропаноїл)аміно}бензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідін-1-карбоксилату з описаної вище стадії А в 3 мл безводного ТГФ при перемішуванні додають 0,396 г (4,65 ммоль) піперидину. Одержану суміш перемішують при 35°C в атмосфері азоту протягом 2 годин, потім всі леткі речовини видаляють у вакуумі, і одержують сирю вказану в заголовку сполуку, яку використовують без додаткового очищення. PX-MC m/z (ES) 454 (MH)⁺.

Проміжна сполука 78

трет-Бутил-(2S, 5R)-2-[(R)-гідрокси(феніл)метил]-5-(4-((2S)-2-(метиламіно)пропаноїл)аміно)бензил)піролідін-1-карбоксилат (i-78)



Стадія А. трет-Бутил-(2S, 5R)-2-[4-((2S)-2-[(9Н-флуорен-9-ілокси)карбоніл](метил)аміно}пропаноїл)аміно}бензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідін-1-карбоксилат

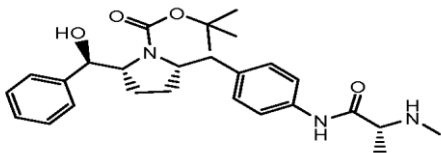
До розчину 0,192 г (0,5 ммоль) проміжної сполуки 17 в 4 мл дихлорметану при перемішуванні в атмосфері азоту додають 0,203 г (0,625 ммоль) комерційно доступної (2S)-2-[(9Н-флуорен-9-ілокси)карбоніл](метил)аміно}пропанової кислоти, а потім 0,014 г (0,10 ммоль) 1-гідроксі-7-азабензотриазолу і 0,144 г (0,750 ммоль) гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду. Одержану суспензію перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин. Сирю реакційну суміш розбавляють 25 мл дихлорметану, промивають водою і потім сушать над сульфатом магнію. Суміш фільтрують і упарюють у вакуумі досуха, і одержують сирю вказану в заголовку сполуку, яку використовують без додаткового очищення. PX-MC m/z (ES) 690 (MH)⁺.

Стадія В. трет-Бутил-(2S, 5R)-2-[(R)-гідрокси(феніл)метил]-5-(4-[(2S)-2-(метиламіно)пропаноїл]аміно)бензил)піролідін-1-карбоксилат

До розчину 0,410 г (0,593 ммоль) трет-бутил-(2S, 5R)-2-[4-[(2S)-2-[(9H-флуорен-9-ілокси)карбоніл](метил)аміно]пропаноїл]аміно)бензил]-5-[(R)-гідрокси(піридин-3-іл)метил]піролідін-1-карбоксилату з описаної вище стадії А в 3 мл безводного ТГФ додають 0,152 г (1,78 ммоль) піперидину. Одержану суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 24 годин і потім розбавляють 25 мл дихлорметану. Суміш промивають водою і потім сушать над сульфатом магнію. Суміш фільтрують і упарюють у вакуумі досуха, і одержують сирю вказану в заголовку сполуку, яку використовують без додаткового очищення.

Проміжна сполука 79

трет-Бутил-(2S, 5R)-2-[(R)-гідрокси(феніл)метил]-5-(4-[(2R)-2-(метиламіно)пропаноїл]аміно)бензил)піролідін-1-карбоксилат (i-79)

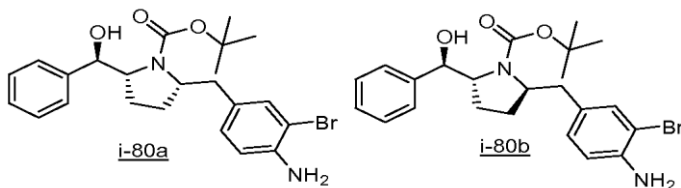


Проміжну сполуку 79 одержують з проміжної сполуки i-13a і комерційно доступної (2R)-2-[(9H-флуорен-9-ілокси)карбоніл](метил)аміно]пропаноїї кислоти, дотримуючись процедури, описаної для синтезу проміжної сполуки 78. PX-MC m/z (ES) 468 (MH)⁺.

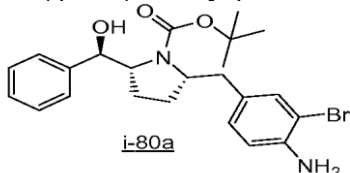
Проміжні сполуки 80a і 80b

трет-Бутил-(2S, 5R)-2-(4-аміно-3-бромбензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідін-1-карбоксилат (i-80a);

трет-бутил-(2R, 5R)-2-(4-аміно-3-бромбензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідін-1-карбоксилат (i-80b)

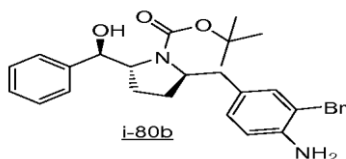


Стадія А. трет-Бутил-(2S, 5R)-2-(4-аміно-3-бромбензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідін-1-карбоксилат (i-80a)



До розчину трет-бутил-(2S, 5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідін-1-карбоксилату (проміжна сполука i-13a, 214 мг, 0,559 ммоль) в ДМФА (2 мл), охолодженого до 0°C на бані зі сумішшю лід/вода, додають NBS (100 мг, 0,559 ммоль), і одержаний розчин перемішують протягом 1,5 години, дозволяючи нагріватися до кімнатної температури. Суміш упарюють у вакуумі, залишок очищують РХСД на Biotage Horizon з використанням градієнта сумішей 0-40 % етилацетату в гексані, і одержують продукт реакції (232 мг, 90 %) у вигляді білої піни. PX-MC m/z (ES) 483 (MNa)⁺ і 485 (MNa+2)⁺.

Стадія В. трет-Бутил-(2R, 5R)-2-(4-аміно-3-бромбензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідін-1-карбоксилат (i-80b)



До розчину трет-бутил-(2R, 5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідін-1-карбоксилату (проміжна сполука i-13b, 108 мг, 0,282 ммоль) в ДМФА (1,5 мл), охолодженого до 0°C на бані зі сумішшю лід/вода, додають NBS (55,3 мг, 0,311 ммоль), і одержаний розчин перемішують протягом 3 годин, дозволяючи нагріватися до кімнатної температури. Суміш

упарюють у вакуумі, залишок очищують РХСД на Biotage Horizon з використанням градієнта сумішей 0-40 % етилацетату в гексані, і одержують продукт реакції (83,9 мг, 64 %) у вигляді білої піни. РХ-МС m/z (ES) 483 (MNa)⁺ і 485 (MNa+2)⁺.

Біологічні аналізи. Описані далі аналізи *in vitro* підходять для скринінгу сполук, які мають активність селективного агоніста $\beta 3$.

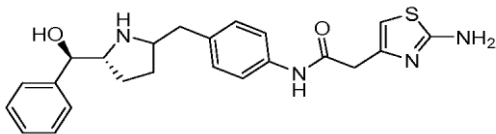
Функціональний аналіз. Продуктування cAMP у відповідь на ліганд вимірюють згідно з Barton et al. (1991, Agonist-induced desensitization of D2 dopamine receptors in human Y-79 retinoblastoma cells, Mol. Pharmacol., v.3229: 650-658) з наступними модифікаціями. Продуктування cAMP вимірюють з використанням імуоаналізу однорідного резонансного переходу енергії розрізнявальної у часі флуоресценції (LANCE™, Perkin Elmer) згідно з інструкціями виробників. Клітини яєчника китайського хом'ячка (CHO), стійко трансфіковані клонованим β -адренергічним рецептором ($\beta 1$, $\beta 2$ або $\beta 3$), збирають після 3-добового субкультивування. Харвестування клітин здійснюють за допомогою безферментних середовищ для дисоціації (Speciality Media). Потім клітини рахують і ресуспендують в буфері для аналізу (збалансований сольовий розчин Хенкса з додаванням 5 mM HEPES, 0,1 % BSA), що містить інгібітор фосфодіестерази (IBMX, 0,6 mM). Реакцію ініціюють, змішуючи 6000 клітин в 6 мкл з 6 мкл антитіл до cAMP, мічених Alexa Fluor (набір LANCE™), які потім додають в ямку для аналізу, що містить 12 мкл сполуки (розведеної в буфері для аналізу до кінцевої концентрації 2X). Реакція протікає протягом 30 хв при кімнатній температурі і обривається шляхом додавання 24 мкл буфера для детекції (набір LANCE™). Потім аналітичний планшет інкубують протягом 1 години при кімнатній температурі і проводять вимірювання розрізнявальної у часі флуоресценції на апараті для зчитування планшетів Perkin Elmer Envision або рівноцінному приладі. Невідомий рівень cAMP визначають шляхом порівняння рівнів флуоресценції зі стандартною кривою для cAMP.

Неселективний повний β -адренергічний ліганд агоністів ізопротеренол використовують для всіх трьох рецепторів для визначення максимальної стимуляції. Селективний ліганд β -адренергічного рецептора (AR) $\beta 3$ людини (S)-N-[4-[2-[[2-гідрокси-3-(4-гідроксифеноксипропіл)аміно]етил]феніл]-4-йодбензолсульфонамід використовують як контроль у всіх аналізах. Ізопротеренол титрують в кінцевій концентрації в аналізі від 10^{-10} М до 10^{-5} М, і селективний ліганд (S)-N-[4-[2-[[2-гідрокси-3-(4-гідроксифеноксипропіл)аміно]етил]феніл]-4-йодбензолсульфонамід титрують до рецептора $\beta 3$ в концентрації від 10^{-10} М до 10^{-5} М. Невідомі ліганди титрують до всіх 3 підтипів β -адренергічних рецепторів в кінцевій концентрації в аналізі від 10^{-10} М до 10^{-5} М для визначення EC₅₀. EC₅₀ визначають як концентрацію сполуки, яка дає 50 % активацію від її власного максимуму. Дані аналізують з використанням Microsoft Excel і Graphpad Prism або спеціально розробленого пакету програм для аналізу даних.

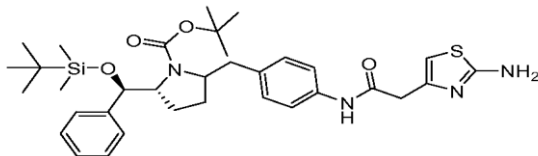
Аналіз зв'язування. Сполуки також аналізують з рецепторами $\beta 1$ і $\beta 2$ для визначення селективності. Всі аналізи зв'язування проводять з використанням мембран, одержаних з клітин CHO, рекомбінантно експресуючих рецептори $\beta 1$ або $\beta 2$. Клітини вирощують протягом 3-4 діб після деградації; клітини, що приєдналися, промивають PBS і потім лізують на льоді в 1 mM трис, pH 7,2, протягом 10 хв. Колби вичищають для витягання клітин, і потім клітини гомогенізують з використанням гомогенізатора тефлон/скло. Мембрани збирають центрифугуванням при $38000 \times g$ протягом 15 хв при 4°C. Осілі мембрани ресуспендують в буфері TME (50 mM трис, pH 7,4, 5 mM MgCl₂, 2 mM ЕДТК) в концентрації 1 мг білка/мл. Можна одержати великі партії мембран, розподілити за аліквотами і зберігати при -70°C до одного року без втрати потенціалу. Аналіз зв'язування здійснюють, інкубуючи разом мембрани (2-5 мкг білка), мічений радіоактивним ізотопом ¹²⁵I-ціанопіндол (125I-CYP, 45 pM), 200 мкг гранул WGA-PVT SPA (GE Healthcare) і сполуками, що випробовуються в кінцевих концентраціях, які коливаються від 10^{-10} М до 10^{-5} М, в кінцевому об'ємі 200 мкл буфера TME, що містить 0,1 % BSA. Аналітичний планшет інкубують протягом 1 години при струшуванні при кімнатній температурі і потім поміщують в сцинтиляційний лічильник Perkin Elmer Trilux. Планшети перед підрахунком залишають в лічильнику Trilux в темряві приблизно на 10 годин. Дані аналізують з використанням 4-параметричного нелінійного регресійного аналізу з використанням або програми Graphpad Prism, або спеціально розробленого пакету програм для аналізу даних. IC₅₀ визначають як концентрацію сполуки, здатну інгібувати на 50 % зв'язування міченої радіоактивною міткою речовини (¹²⁵I-CYP). Селективність сполуки відносно рецептора $\beta 3$ можна визначити, обчислюючи відношення (IC₅₀ $\beta 1$ AR)/(EC₅₀ $\beta 3$ AR).

Приклад 1

2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[4-((5R)-{(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідиніл}метил)феніл]ацетамід

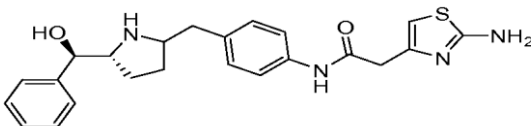


Стадія А. трет-Бутил-(5R)-2-(4-[[2-аміно-1,3-тіазол-4-іл]ацетил]аміно}бензил)-5-[(R)-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]піролідін-1-карбоксилат



5 До розчину 10 мг трет-бутил-(5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]піролідін-1-карбоксилату (і-3) (суміш цис/транс, 5:1, 0,02 ммоль) і (2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)оцтової кислоти (3,18 мг, 0,02 ммоль) в 0,5 мл безводного ДМФА додають 0,5 М розчин HOAt в ДМФА (0,04 мл, 0,02 ммоль), а потім EDC (5,8 мг, 0,03 ммоль) і DIEA (3,5 мкл, 0,02 ммоль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 годин. Суміш промивають водою і екстрагують дихлорметаном (2×2 мл). Органічні шари об'єднують, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують на пластинці для препаративної ТШХ (500 мкм) з елюванням сумішшю 5 % MeOH в дихлорметані, і одержують продукт реакції (10,3 мг, 81 %). m/z (ES) 637 (MH)⁺, 659 (MNa)⁺.

15 Стадія В. 2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[4-((5R)-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідиніл)метил]феніл]ацетамід

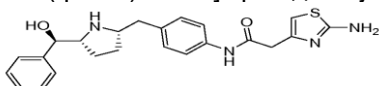


До розчину 7 мг (0,01 ммоль) трет-бутил-(5R)-2-(4-[[2-аміно-1,3-тіазол-4-іл]ацетил]аміно}бензил)-5-[(R)-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]піролідін-1-карбоксилату (зі стадії А) в 0,20 мл метанолу додають 0,20 мл концентрованої HCl, і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Проводять азеотропну обробку з толуолом (2×) для видалення води. Залишок розчиняють в суміші ацетонітрил/вода/MeOH (9:1:1) і очищують на установці ВЕРХ Gilson з елюванням з градієнтом сумішами 0-50 % ацетонітрил/вода з буфером 0,05 % ТФК. Фракції, що містять продукт реакції, об'єднують, заморожують і ліофілізують, і одержують білу піну (3,3 мг, 71 %). m/z (ES) 423 (MH)⁺. (Суміш ~5:1). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ: 7,56 (ушир.д, J=8,2 Гц, 2H), 7,44 (д, 7,8 Гц, 2H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,35-7,32 (м, 0,8 H), 7,32-7,29 (м, 0,2 H другорядний ізомер), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 1,7 H), 7,14 (д, J=8,1 Гц, 0,3 H другорядний ізомер), 6,67 і 6,66 (ушир.с, 0,2/0,8 H, що складають в сумі 1H), 4,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,80-3,70 (м, 4H) 3,14 (дд, J=6,1, 13,8 Гц, 1H), 2,95 (дд, J=9,1, 13,8 Гц, 1H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,86-1,74 (м, 3H).

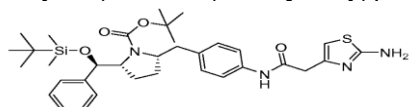
З використанням біологічних аналізів, описаних вище, визначають, що функціональна активність сполуки прикладу 1 відносно людського β3 складає від 1 до 10 нМ.

Приклад 2

2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[4-((2S, 5R)-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідиніл)метил]феніл]ацетамід



Стадія А. трет-Бутил-(2S, 5R)-2-(4-[[2-аміно-1,3-тіазол-4-іл]ацетил]аміно}бензил)-5-[(R)-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]піролідін-1-карбоксилат

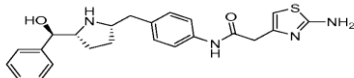


40 Вказану в заголовку сполуку одержують з трет-бутил-(2S, 5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-{трет-бутил(диметил)силіл]окси}(феніл)метил]піролідін-1-карбоксилату (і-4а) і (2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)оцтової кислоти згідно з процедурою прикладу 1, стадія А. Сирий продукт очищують на пластинці для препаративної ТШХ з елюванням сумішшю 5 % MeOH в дихлорметані, і

одержують продукт реакції (4,1 мг, 21 %). m/z (ES) 637 (MH)⁺, 659 (MNa)⁺.

Стадія В. 2-(2-Аміно-1,3-тіазол-4-іл)-N-[4-((2S, 5R)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідин-2-іл)метил]феніл]ацетамід

5R)-[(R)-

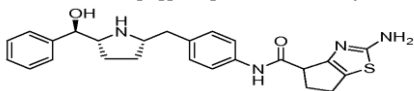


5 Вказану в заголовку сполуку одержують з 4 мг трет-бутил-(2S, 5R)-2-(4-((2-аміно-1,3-тіазол-4-іл)ацетил)аміно}бензил)-5-[(R)-{трет-бутил(диметил)силіл}окси}(феніл)метил]піролідин-1-карбоксилату (зі стадії А) згідно з процедурою прикладу 1, стадія В. Сирий продукт очищують на установці ВЕРХ Gilson з елюванням з градієнтом сумішами 0-50 % ацетонітрил/вода з буфером 0,05 % ТФК. Фракції, що містять продукт реакції, об'єднують, заморожують і ліофілізують, і одержують білу піну (3,3 мг, 71 %). m/z (ES) 423 (MH)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ: 7,55 (ушир.д, J=8,2 Гц, 2H), 7,44 (д, 7,8 Гц, 2H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,25 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,65 (ушир.с, 1H), 4,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,80-3,72 (м, 4H), 3,14 (дд, J=6,1, 13,8 Гц, 1H), 2,96 (дд, J=9,1, 13,8 Гц, 1H), 2,07-2,00 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 3H).

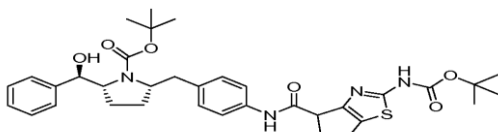
15 З використанням біологічних аналізів, описаних вище, визначають, що функціональна активність сполуки прикладу 2 відносно людського β3 складає від 1 до 10 nM.

Приклад 3

2-Аміно-N-[4-((2S, 5R)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідин-2-іл)метил]феніл]-5,6-дигідро-4H-циклопента[α][1,3]тіазол-4-карбоксамід

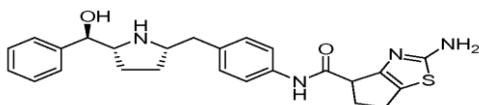


20 Стадія А. трет-Бутил-(2S, 5R)-2-(4-((2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5,6-дигідро-4H-циклопента[α][1,3]тіазол-4-іл)карбоніл)аміно}бензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідин-1-карбоксилат



25 До розчину 220 мг (0,58 ммоль) трет-бутил-(2S, 5R)-2-(4-амінобензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідин-1-карбоксилату (і-13a) і 164 мг (0,58 ммоль) 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5,6-дигідро-4H-циклопента[α][1,3]тіазол-4-карбонової кислоти (і-8) в безводному ДМФА (5 мл) додають EDC (165 мг, 0,86 ммоль), НОВт (132 мг, 0,86 ммоль) і основа Хюніга (0,3 мл, 1,7 ммоль), і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливають у воду (50 мл) і екстрагують EtOAc (3×30 мл), об'єднані EtOAc шари промивають водою (2×50 мл), насиченим розчином NaCl (25 мл), сушать над MgSO₄, фільтрують і упарюють. Залишок очищують РХСД (Biotage Horizon: FLASH 25+M), елюент: 100 % гексану (100 мл), градієнт сумішей 0-35 % EtOAc в гексані (750 мл), потім 35 % EtOAc в гексані (600 мл). Діастереоізомери розділяють хіральною ВЕРХ на колонці з AD (елюент: суміш 25 % IPA в гептані) на ізомер, який елюється першим (134 мг, 36 %), і ізомер, який елюється другим (126 мг, 34 %), обидва у вигляді білої піни.

35 Стадія В. 2-Аміно-N-[4-((2S, 5R)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідин-2-іл)метил]феніл]-5,6-дигідро-4H-циклопента[α][1,3]тіазол-4-карбоксамід



40 До розчину 126 мг (0,19 ммоль) трет-бутил-(2S, 5R)-2-(4-((2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-5,6-дигідро-4H-циклопента[α][1,3]тіазол-4-іл)карбоніл)аміно}бензил)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідин-1-карбоксилату (зі стадії А, ізомер, який елюється другим) в DCM (3 мл) додають трифтороцтову кислоту (3,0 мл, 38 ммоль), і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш упарюють і пропускають через картридж SCX з елюванням 2 M розчином NH₃ в метанолі для одержання основи у вільному вигляді.

45 Продукт очищують препаративною ТШХ 2× [20×20 см× 100 мкм], елюент суміш 15 % MeOH в DCM+1 % NH₄OH, продукт ліофілізують, і одержують вказану в заголовку сполуку (65 мг, 75 %) у вигляді білої розпушеної твердої речовини. m/z (ES) 449 (MH)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 10,00 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,2, 2H), 7,30 (м, 4H), 7,21 (т, J=6,9, 1H), 7,12 (д, J=8,2, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,23 (д, J=7,3, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,66 (м, 2H), 2,57 (м, 2H),

2,49 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,40 (м, 1H), 1,39 (м, 2H).

З продукту зі стадії А [ізомеру, який елюється першим] (134 мг, 0,207 ммоль) видаляють захисну групу подібним чином, і одержують вказану в заголовку сполуку (44 мг, 48 %) у вигляді білої розпушеної твердої речовини. m/z (ES) 449 (MH)⁺.

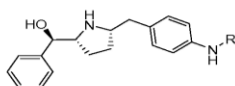
З використанням біологічних аналізів, описаних вище, визначають, що функціональна активність сполуки прикладу 3 відносно людського $\beta 3$ складає менше за 1 нМ.

Приклади 4-10

З використанням процедур, схожих з процедурами, описаними вище, з відповідних вихідних речовин одержують сполуки прикладів 4-10.

З використанням біологічних аналізів, описаних вище, визначають функціональну активність кожної сполуки відносно людського $\beta 3$ і вказують в таблиці, наведеній далі.

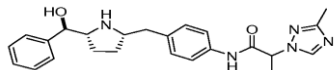
Таблиця 4



Приклад №	R	MW	MS (ES) (MH) ⁺	Связывание человеческого $\beta 3$
4		468.56	469.50	1 – 10 нМ
5		418.49	419.24	1 – 10 нМ
6		432.53	433.50	1 – 10 нМ
7		468.56	469.52	1 – 10 нМ
8		418.50	419.48	1 – 10 нМ
9		418.50	419.48	1 – 10 нМ
10		417.51	418.50	1 – 10 нМ

Приклад 11

15 N-4-((2S, 5R)-5-((R)-Гідрокси(феніл)метил)піролідин-2-іл)метил)феніл)-2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропанамід



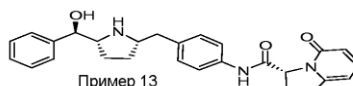
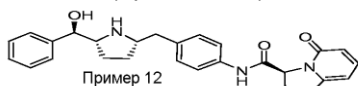
Суміш і-13а (2,00 г, 5,23 ммоль), і-56 2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропанової кислоти (1,00 г, 5,23 ммоль), HOAt (1,307 мл, 0,784 ммоль) і EDC (2,005 г, 10,46 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хв. Реакцію гасять водним розчином бікарбонату натрію, і суміш екстрагують EtOAc. Сирий продукт реакції очищують колонковою хроматографією (0-3 % MeOH (10 % NH₄OH) в DCM). Після упарювання продукт очищують додатково хіральною ВЕРХ (колонка з AD, суміш 30 % IPA/гептан), і одержують чисту проміжну сполуку із захисною групою boc, яку розчиняють в мінімальному об'ємі діоксану, і додають 4 М розчин HCl в діоксані. Після 2 год. перебування при кімнатній температурі реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, і одержують сіль HCl названої в заголовку сполуки. ВЕРХ з оберненою фазою (0,1 % NH₄OH в H₂O, MeCN) дає вказану в заголовку сполуку в формі потрібної вільної основи. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (с, 1H), 7,49 (д, J=13 Гц, 2H), 7,35-7,29 (м, 4H), 7,26-7,20 (м, 4H), 5,20 (кв., J=7,5 Гц, 1H), 4,20 (д, J=7,5 Гц, 1H), 3,27-3,22 (м, 2H), 2,80-2,72 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,82 (д, J=7,5 Гц, 3H), 1,79-1,73 (м, 1H), 1,52-1,48 (м, 3H). ESI-МС, обчислено для C₂₄H₂₉N₅O₂: точна маса 419,23, знайдено 420,35.

З використанням біологічних аналізів, описаних вище, визначають, що функціональна активність сполуки прикладу 11 відносно людського $\beta 3$ складає від 1 до 10 нМ.

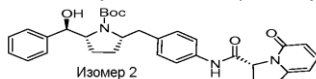
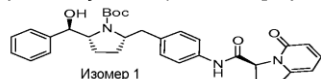
Приклади 12 і 13

35 (3S)-N-4-((2S, 5R)-5-[(R)-Гідрокси(феніл)метил]піролідин-2-іл)метил)феніл]-5-оксо-1,2,3,5-

тетрагідроіндолізін-3-карбоксамід (приклад 12) і (3R)-N-[4-(((2S, 5R)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]піролідін-2-іл)метил)феніл]-5-оксо-1,2,3,5-тетрагідроіндолізін-3-карбоксамід (приклад 13)

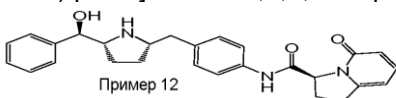


- 5 Стадія А. трет-Бутил-(2R, 5S)-2-[(R)-гідрокси(феніл)метил]-5-[4-(((3S)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагідроіндолізін-3-іл)карбоніл)аміно)бензил]піролідін-1-карбоксилат (ізомер 1) і трет-бутил-(2R, 5S)-2-[(R)-гідрокси(феніл)метил]-5-[4-(((3R)-5-оксо-1,2,3,5-тетрагідроіндолізін-3-іл)карбоніл)аміно)бензил]піролідін-1-карбоксилат (ізомер 2)



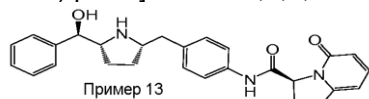
- 10 До розчину 0,610 г (1,60 ммоль) проміжної сполуки і-13а і 0,300 г (1,67 ммоль) проміжної сполуки і-46 в 3,2 мл безводного N, N-диметилформаміду в атмосфері азоту додають 0,033 г (0,24 ммоль) 1-гідрокси-7-азабензотриазолу, а потім 0,336 г (1,75 ммоль) гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду. Одержану суспензію перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв, реакцію гасять водою, і суміш екстрагують етилацетатом (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі. Сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі з елюванням з градієнтом сумішами 50-100 % етилацетату в гексані, і одержують названі в заголовку сполуки у вигляді суміші діастереомерів в співвідношенні 97:3. Два діастереомери розділяють хіральною ВЕРХ з використанням колонки Diacel CHIRALPACK® AD® (елюєнт: суміш 40 % IPA в гептані). Діастереомер, який елюється першим, називають ізомером 2, і він являє собою безбарвну тверду речовину (0,020 г, 2,3 %). PX-MC: m/z (ES) 544,2 (MH)⁺. Діастереомер, який елюється другим, називають ізомером 1, і він являє собою безбарвну тверду речовину (0,650 г, 75 %). PX-MC: m/z (ES) 544,2 (MH)⁺.

- 25 Стадія В (пр. 12). (3S)-N-[4-(((2S, 5R)-5-[(R)-Гідрокси(феніл)метил]піролідін-2-іл)метил)феніл]-5-оксо-1,2,3,5-тетрагідроіндолізін-3-карбоксамід



- 30 До розчину 0,500 г (0,920 ммоль) ізомеру 1 з описаної вище стадії А в 2 мл ізопропанолу в атмосфері азоту додають 4,0 мл 4,0 М розчини безводного хлороводню в 1,4-діоксані. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години і потім упарюють у вакуумі досуха. Сиру реакційну суміш очищують ВЕРХ з оберненою фазою (TMC Pro-Pac C18; градієнт суміші 0-75 % 0,01 % трифтороцтової кислоти в ацетонітрилі/0,01 % трифтороцтової кислоти у воді). Чисті фракції ліофілізують протягом ночі і потім розчиняють в суміші 10 мл хлороформу і 4 мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Двофазну суміш енергійно перемішують протягом 10 хв, і потім шари розділяють. Водну фазу екстрагують хлороформом (3×10 мл), об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і упарюють у вакуумі, і одержують вказану в заголовку сполуку (приклад 12) у вигляді білої твердої речовини (0,39 г, 95 %). ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,89 (с, 1H), 7,54 (дд, J=8,8, 7,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,34-7,29 (м, 4H), 7,26-7,23 (м, 1H), 7,20 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,38-3,36 (м, 2H), 5,24 (дд, J=9,4, 2,8 Гц, 1H), 4,20 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,35-3,23 (м, 3H), 3,19-3,12 (м, 1H), 2,82-2,71 (м, 2H), 2,60-2,51 (м, 1H), 2,37-2,32 (м, 1H), 1,79-1,72 (м, 1H), 1,52-1,43 (м, 3H). PX-MC: m/z (ES) 444,0 (MH)⁺.

- 45 Стадія В (пр. 13). (3R)-N-[4-(((2S, 5R)-5-[(R)-Гідрокси(феніл)метил]піролідін-2-іл)метил)феніл]-5-оксо-1,2,3,5-тетрагідроіндолізін-3-карбоксамід

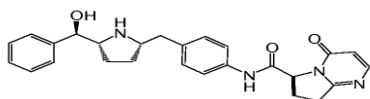


- Використовують ту саму процедуру для видалення захисної групи з ізомеру 2 з описаної вище стадії А, і одержують вказану в заголовку сполуку (приклад 13) у вигляді окремого діастереомера. PX-MC: m/z (ES) 444,0 (MH)⁺.

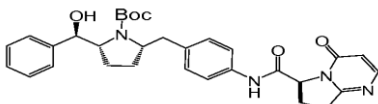
- З використанням біологічних аналізів, описаних вище, визначають, що функціональна активність сполук прикладів 12 і 13 відносно людського β3 складає від 1 до 10 nM і менше 1 nM, відповідно.

Приклад 14

(6S)-N-[4-(((2S, 5R)-5-[(R)-Гідрокси(феніл)метил]піролідин-2-іл)метил)феніл]-4-оксо-4,6,7,8-тетрагідропіроло[1,2-α]піримідин-6-карбоксамід

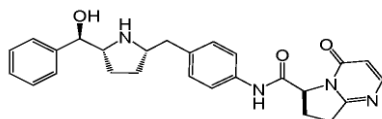


Стадія А. трет-бутил-(2R, 5S)-5-[(R)-гідрокси(феніл)метил]-5-[4-(((6S)-4-оксо-4,6,7,8-тетрагідропіроло[1,2-α]піримідин-6-іл)карбоніл)аміно)бензил]піролідин-1-карбоксилат



До розчину і-13а (21,4 г, 55,9 ммоль) в N, N-диметилформаміді (100 мл) при 0°C додають (6S)-4-оксо-4,6,7,8-тетрагідропіроло[1,2-α]піримідин-6-карбонову кислоту (і-44, 11,1 г, 61,5 ммоль), а потім 1-гідроксибензотриазол (7,55 г, 55,9 ммоль), гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (16,1 г, 84,0 ммоль) і N, N-діізопропілетиламін (29,2 мл, 168 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі від 0°C до температури навколишнього середовища протягом 2 годин. Додають воду (600 мл), і суміш екстрагують дихлорметаном (600 мл × 2). Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄. Після видалення летких речовин залишок очищують з використанням системи Biotage Horizon® (0-5 %, потім 5 % метанолу зі сумішшю 10 % аміаку/дихлорметан), і одержують вказану в заголовку сполуку, яка містить 8 % другорядного діастереомера. Сполуку очищують додатково надкритичною рідинною хроматографією (хіральна колонка AS, 40 % метанолу), і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді біло-жовтої твердої речовини (22,0 г, 72 %). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,61 (с, 1H), 7,93 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,35-7,28 (м, 5H), 7,13 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,40 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,36 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,38 (м, 1H), 4,12-4,04 (м, 2H), 3,46 (м, 1H), 3,15-3,06 (м, 2H), 2,91 (дд, J=13,1, 9,0 Гц, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 1,71-1,49 (м, 13H). PX-MC 567,4 (M+23).

Стадія В. (6S)-N-[4-(((2S, 5R)-5-[(R)-Гідрокси(феніл)метил]піролідин-2-іл)метил)феніл]-4-оксо-4,6,7,8-тетрагідропіроло[1,2-α]піримідин-6-карбоксамід



До розчину проміжної сполуки зі стадії А (2,50 г, 4,59 ммоль) в дихлорметані (40 мл) додають трифтороцтову кислоту (15 мл). Реакційну суміш перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 1,5 години. Після видалення летких речовин додають насичений розчин NaHCO₃ для одержання величини рН 8-9. Потім суміш екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄. Після концентрування і кристалізації з суміші метанол/ацетонітрил одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,23 г, 60 %). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10,40 (с, 1H), 7,91 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,32-7,26 (м, 4H), 7,21 (м, 1H), 7,15 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,23 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,11 (дд, J=9,6, 2,9 Гц, 1H), 5,10 (ушир., 1H), 4,21 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,20-3,00 (м, 4H), 2,66-2,51 (м, 3H), 2,16 (м, 1H), 1,57 (м, 1H), 1,38 (м, 1H), 1,29-1,23 (м, 2H). PX-MC 445,3 (M+1).

З використанням біологічних аналізів, описаних вище, визначають, що функціональна активність сполуки прикладу 14 відносно людського β3 складає від 11 до 100 нМ.

Приклади 15-41

З використанням процедур, схожих з процедурами, описаними вище, з відповідних вихідних речовин одержують приклади сполук, перераховані далі. Діастереомери розділяють хіральною ВЕРХ з використанням способів, описаних нижче.

Спосіб А. Діастереомери розділяють ВЕРХ з використанням колонки з ChiralPAK AD з елюванням сумішами розчинників IPA, ацетонітрилу або етанолу або в гептані, або в гексані, причому першим елюється ізомер, помічений як ізомер 1, і другий елюється ізомер, помічений як ізомер 2.

Спосіб В. Діастереомери розділяють ВЕРХ з використанням хіральної колонки з ChiralCEL OD з елюванням сумішами розчинників IPA, ацетонітрилу або етанолу або в гептані, або в гексані, причому першим елюється ізомер, помічений як ізомер 1, і другий елюється ізомер, помічений як ізомер 2.

Спосіб 3. Діастереомери розділяють ВЕРХ з використанням хіральної колонки Pirkle (R, R)-WHELK-O з елюванням сумішами розчинників IPA, ацетонітрилу або етанолу або в гептані або в гексані, причому першим елюється ізомер, помічений як ізомер 1, і другий елюється ізомер,

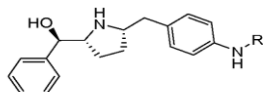
помічений як ізомер 2.

Спосіб D. Діастереомери розділяють ВЕРХ з використанням хіральної колонки Diasel CHIRALCEL® OJ® з елюванням сумішами розчинників IPA або етанолу або в гептані, або в гексані, причому першим елюється ізомер, помічений як ізомер 1, і другий елюється ізомер, помічений як ізомер 2.

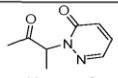
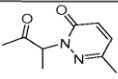
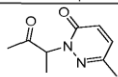
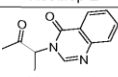
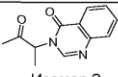
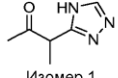
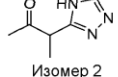
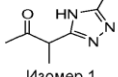
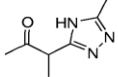
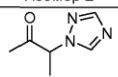
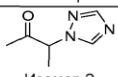
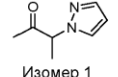
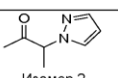
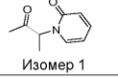
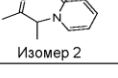
Спосіб E. Діастереомери розділяють ВЕРХ з використанням хіральної колонки Diasel CHIRALPAK® AS® з елюванням сумішами розчинників IPA або етанолу або в гептані, або в гексані, причому першим елюється ізомер, помічений як ізомер 1, і другий елюється ізомер, помічений як ізомер 2.

З використанням біологічних аналізів, описаних вище, визначають функціональну активність кожної сполуки відносно людського $\beta 3$ і вказують в таблиці, наведеній далі.

Таблица 5



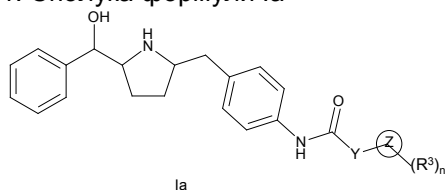
Пример №	R	MW	MC (ES) (MH) ⁺	Хиральная колонка	Функцион. в отношении человеческого $\beta 3$
15		436.58	437.50	A	Менее 1 нМ
16		436.58	437.80	A	Менее 1 нМ
17		448.59	449.50	A	1-10 нМ
18		448.59	449.50	A	Менее 1 нМ
19		447.60	448.60	A	1-10 нМ
20		447.60	448.60	A	Менее 1 нМ
21		433.39	434.40	Получено из исходного хирального материала	Менее 1 нМ
22		432.53	433.50	A	1-10 нМ
23		432.53	433.50	A	1-10 нМ
24		432.53	433.50	B	1-10 нМ
25		432.53	433.50	B	Менее 1 нМ
26		432.53	433.50	B	1-10 нМ

27	 Изомер 2	432.53	433.50	B	1-10 нМ
28	 Изомер 1	446.55	447.53	E	1-10 нМ
29	 Изомер 2	446.55	447.53	E	1-10 нМ
30	 Изомер 1	482.53	483.50	D	1-10 нМ
31	 Изомер 2	482.53	483.50	D	Менее 1 нМ
32	 Изомер 1	405.50	406.46	C	1-10 нМ
33	 Изомер 2	405.50	406.46	C	1-10 нМ
34	 Изомер 1	419.52	420.46	C	1-10 нМ
35	 Изомер 2	419.52	420.46	C	1-10 нМ
36	 Изомер 1	405.50	406.46	A	1-10 нМ
37	 Изомер 2	405.50	406.46	A	1-10 нМ
38	 Изомер 1	404.32	405.50	A	1-10 нМ
39	 Изомер 2	404.52	405.50	A	1-10 нМ
40	 Изомер 1	431.54	432.50	A	1-10 нМ
41	 Изомер 2	431.54	432.50	A	1-10 нМ

Хоча винахід описаний і пояснюється з посиланням на деякі певні його втілення, фахівцям в даній галузі техніки буде зрозуміло, що можна здійснити різні зміни, модифікації і заміни без відступання від суті і обсягу винаходу. Наприклад, може бути застосовне інше ефективне дозування, ніж певне дозування, вказане вище в даному описі, як наслідок змін чутливості ссавця, якого лікують, у випадку будь-якого зі свідчень для активних речовин, що використовуються в даному винаході, вказаних вище. Подібним чином, специфічні фармакологічні реакції, що спостерігаються, можуть змінюватися згідно і залежно від вибраної певної активної сполуки або від присутності фармацевтичних носіїв, а також від типу препарату, що використовується, і такі очікувані зміни або відмінності в результатах розглядаються відповідно до цілей і практичного застосування даного винаходу. Тому розуміється, що винахід визначається формулою винаходу, яка іде далі, і що така формула винаходу тлумачиться настільки розширювально, наскільки це обґрунтовано.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули Ia



- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, або її стереоізомер, або фармацевтично прийнятна сіль її стереоізомера,
в якій
n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;
Y вибирають з групи, яка складається з
- 10 (1) (C₁-C₅)-алкандіїлу, (C₂-C₅)-алкендіїлу і (C₂-C₅)-алкіндіїлу, де кожний з алкандіїлу, алкендіїлу і алкіндіїлу необов'язково заміщений однією-трьма групами, незалежно вибраними з галогену, -OR^a і -S(O)_p-(C₁-C₃)-алкілу, де p дорівнює 0, 1 або 2;
(2) -(CR^aR^a)_j-Q-(CR^aR^a)_k, де j і k рівні цілим числам, незалежно вибраним з 0, 1 і 2,
(3) зв'язку і
- 15 (4) фенілену, необов'язково заміщеного однією-трьма групами, незалежно вибраними з R¹;
Z вибирають з групи, яка складається з
(1) 5- або 6-членного гетероциклу з 1-4 гетероатомами, вибраними з атомів кисню, сірки і азоту, конденсованого з 5- або 6-членим гетероциклом з 1-4 гетероатомами, вибраними з атомів кисню, сірки і азоту, і
- 20 (2) 5- або 6-членного гетероциклу з 1-4 гетероатомами, вибраними з атомів кисню, сірки і азоту, конденсованого з (C₅-C₁₀)-карбоциклом;
R¹ вибирають з групи, яка складається з
(1) (C₁-C₅)-алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами галогену,
(2) (C₃-C₆)-циклоалкілу,
- 25 (3) галогену,
(4) нітро,
(5) ціано,
(6) -C(O)R^a,
(7) -C(O)₂R^a,
(8) -C(O)NR^aR^b і
- 30 (9) -QR^b;
R³ вибирають з групи, яка складається з
(1) (C₁-C₆)-алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 групами, незалежно вибраними з галогену, -OR^a, CO₂R^a і CONR^aR^b,
(2) -(CH₂)_t-фенілу або -(CH₂)_t-О-фенілу, де t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5, і де вказаний феніл в кожному випадку необов'язково заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, (C₁-C₅)-алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами галогену, і -OR^a,
(3) оксо,
(4) тіоксо,
- 40 (5) галогену,
(6) -CN,
(7) (C₃-C₆)-циклоалкілу,
(8) -(CH₂)_t-гетероциклу або -(CH₂)_t-О-гетероциклу, де t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5, і де гетероцикл в кожному випадку являє собою 5- або 6-члений гетероцикл з 1-4 гетероатомами, вибраними з атомів кисню, сірки і азоту, і де вказаний гетероцикл необов'язково орто-конденсований з бензольним циклом і необов'язково заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з галогену, (C₁-C₅)-алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами галогену, і -OR^a,
(9) -OR^a,
(10) -C(O)OR^a,
(11) -C(O)R^a,
(12) -C(O)NR^aR^b,
(13) -NR^aR^b,
(14) -NR^aC(O)R^b,
(15) -NR^aC(O)OR^b і
- 55 (16) -NR^aC(O)NR^aR^b;

R^a вибирають з групи, яка складається з водню і (C_1-C_6) -алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 атомами галогену;

R^b вибирають з групи, яка складається з

(1) водню,

5 (2) (C_1-C_6) -алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 групами, вибраними з групи, яка складається з

(a) гідрокси,

(b) галогену,

(c) $-CO_2R^a$,

(d) $-S(O)_p-(C_1-C_3)$ -алкілу, де p дорівнює 0, 1 або 2,

10 (e) (C_3-C_8) -циклоалкілу,

(f) (C_1-C_6) -алкокси, необов'язково заміщеного 1-5 атомами галогену, і

(g) фенілу, необов'язково заміщеного 1-5 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається з галогену, нітро, $-NR^aR^a$, трифторметилу, трифторметокси, (C_1-C_5) -алкілу і $-OR^a$,

(3) (C_3-C_8) -циклоалкілу і

15 (4) фенілу, необов'язково заміщеного 1-5 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається з

(a) галогену,

(b) нітро,

(c) $-NR^aR^a$,

20 (d) $-OH$,

(e) (C_1-C_6) -алкокси, необов'язково заміщеного 1-5 атомами галогену,

(f) $-S(O)_p-(C_1-C_6)$ -алкілу, де p дорівнює 0, 1 або 2, і

(g) (C_1-C_6) -алкілу, необов'язково заміщеного групами до 5, вибраними з гідрокси, галогену, трифторметилу, ціано, $-CO_2R^a$, (C_3-C_8) -циклоалкілу і QR^c ;

25 R^c вибирають з групи, яка складається з

(1) Z , необов'язково заміщеного групами до 5, вибраними з групи, яка складається з галогену, трифторметилу, ціано, (C_1-C_5) -алкілу і (C_1-C_5) -алкокси, і

(2) (C_1-C_6) -алкілу; і

Q вибирають з групи, яка складається з

30 (1) $-N(R^a)$,

(2) $-O-$ і

(3) $-S(O)_p-$, де p дорівнює 0, 1 або 2.

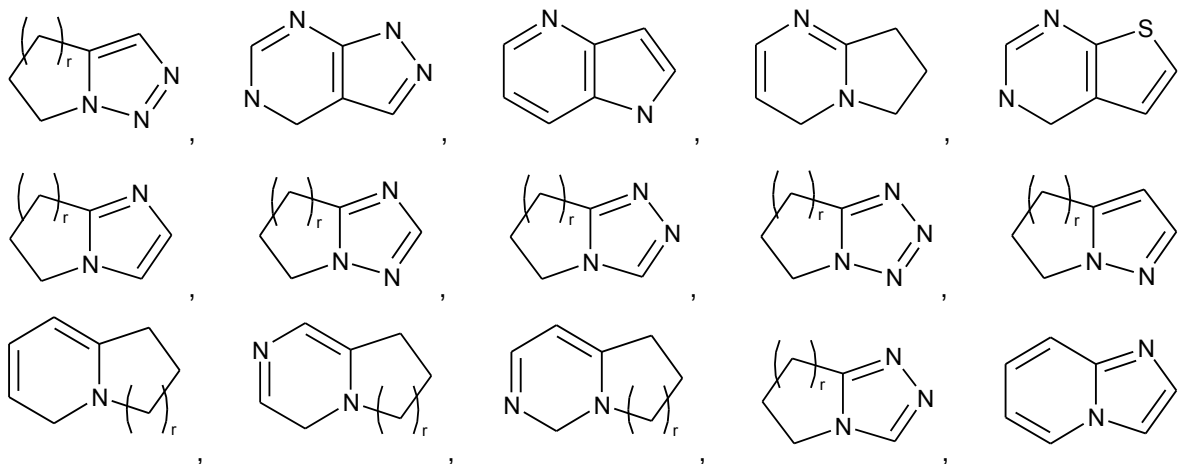
2. Сполука за п. 1, де Y являє собою метилен, $-CH(CH_3)-$ або зв'язок.

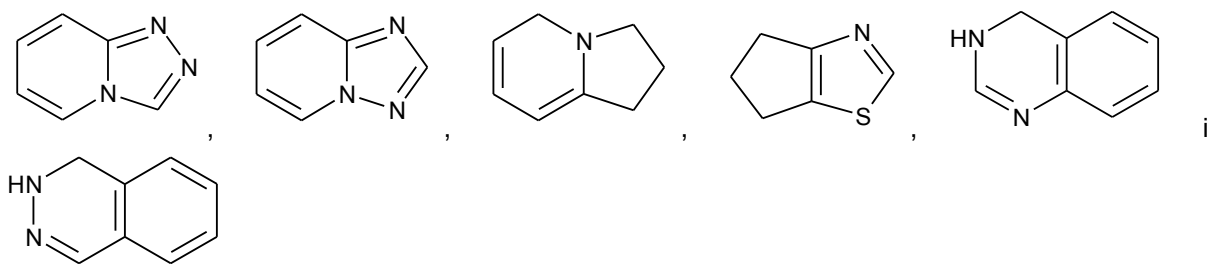
3. Сполука за п. 1, де Z вибирають з групи, яка складається з

35 (1) 5- або 6-членного гетероциклу з 1-4 гетероатомами, вибраними з атомів кисню, сірки і азоту, конденсованого з 5- або 6-членим гетероциклом з 1-4 гетероатомами, вибраними з атомів кисню, сірки і азоту, і

(2) 5- або 6-членного гетероциклу з 1-4 гетероатомами, вибраними з атомів кисню, сірки і азоту, конденсованого з (C_5-C_{10}) -карбоциклом.

40 4. Сполука за п. 3, де Z вибирають з групи, яка складається з





де г дорівнює 1 або 2.

5. Сполука за п. 1, де R^3 вибирають з групи, яка складається з

(1) (C_1-C_6) -алкілу, необов'язково заміщеного галогеном або $-OR^a$,

(2) оксо,

(3) галогену,

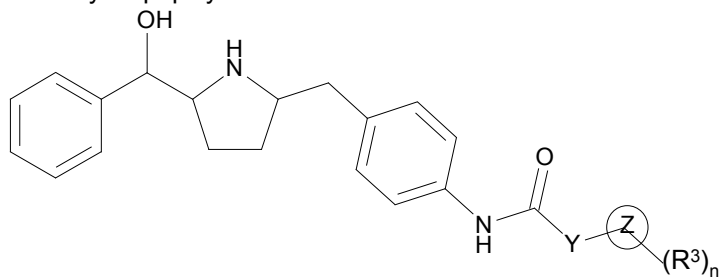
(4) $-OR^a$,

(5) $-C(O)NR^aR^a$ і

(6) NR^aR^a ;

де R^a має значення, вказані в п. 1.

6. Сполука формули Ia



Ia

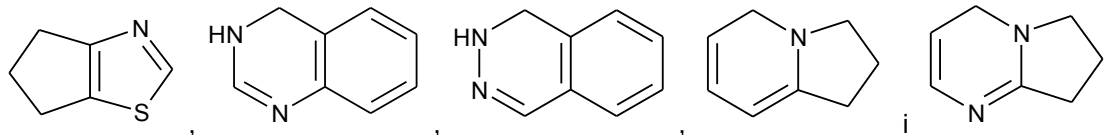
або її фармацевтично прийнятна сіль, або її стереоізомер, або фармацевтично прийнятна сіль її стереоізомера,

в якій

n дорівнює 0, 1 або 2,

Y вибирають з групи, яка складається з метилену, $-CH(CH_3)-$ і зв'язку,

Z вибирають з групи, яка складається з



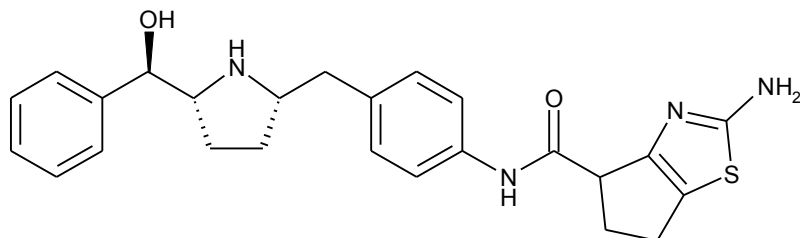
і R^3 вибирають з групи, яка складається з

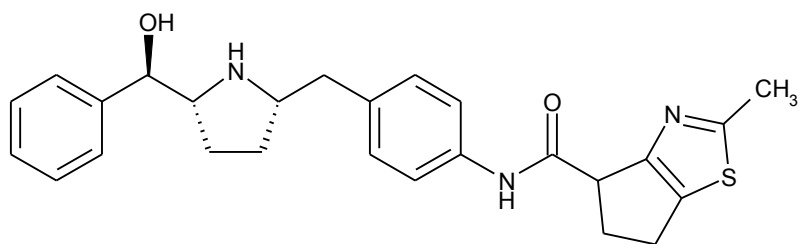
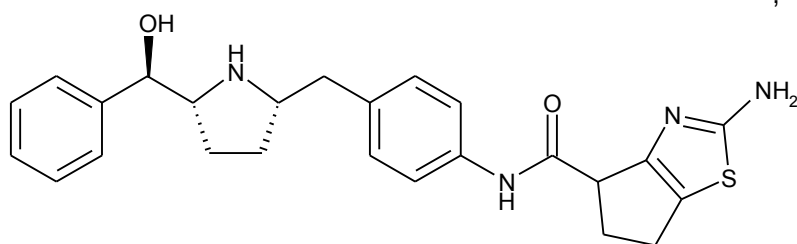
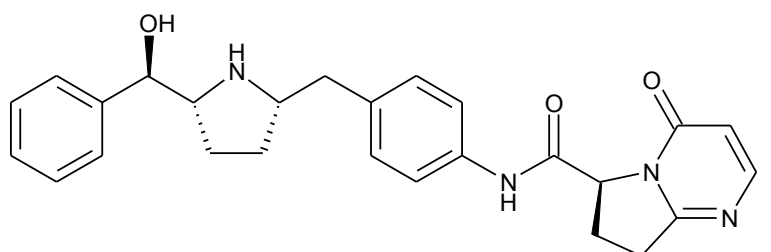
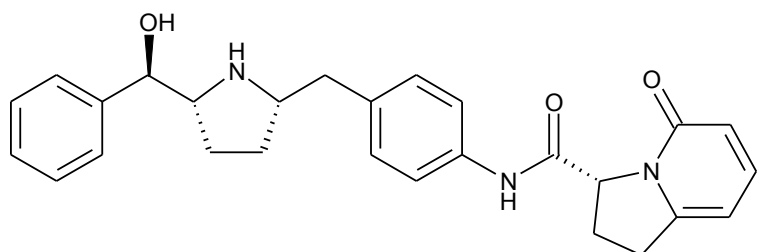
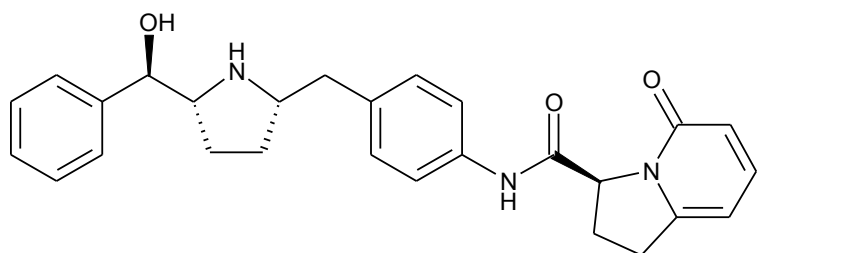
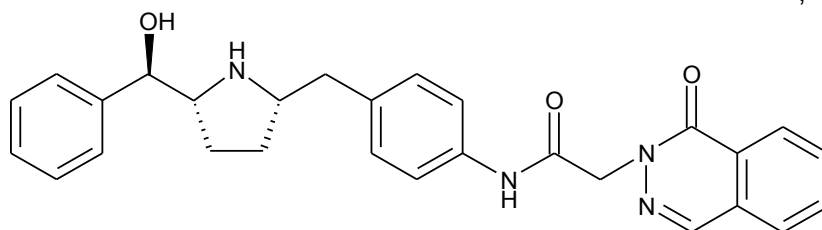
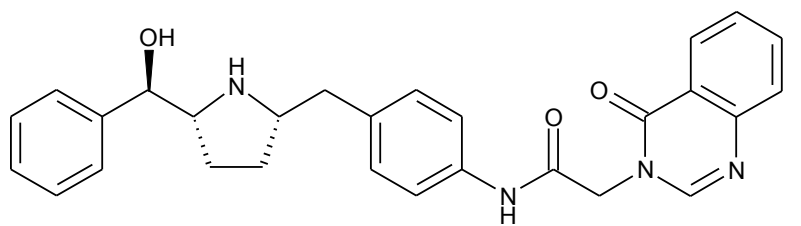
(1) метилу,

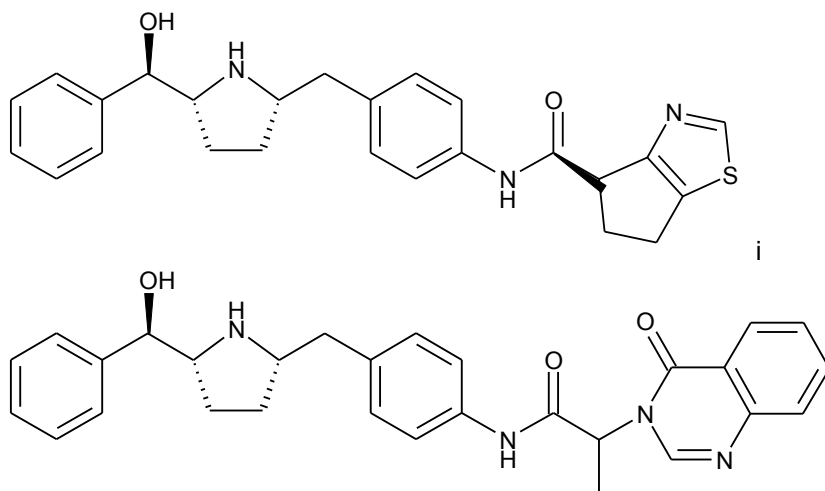
(2) оксо і

(3) $-NH_2$.

7. Сполука, вибрана з групи, яка складається з



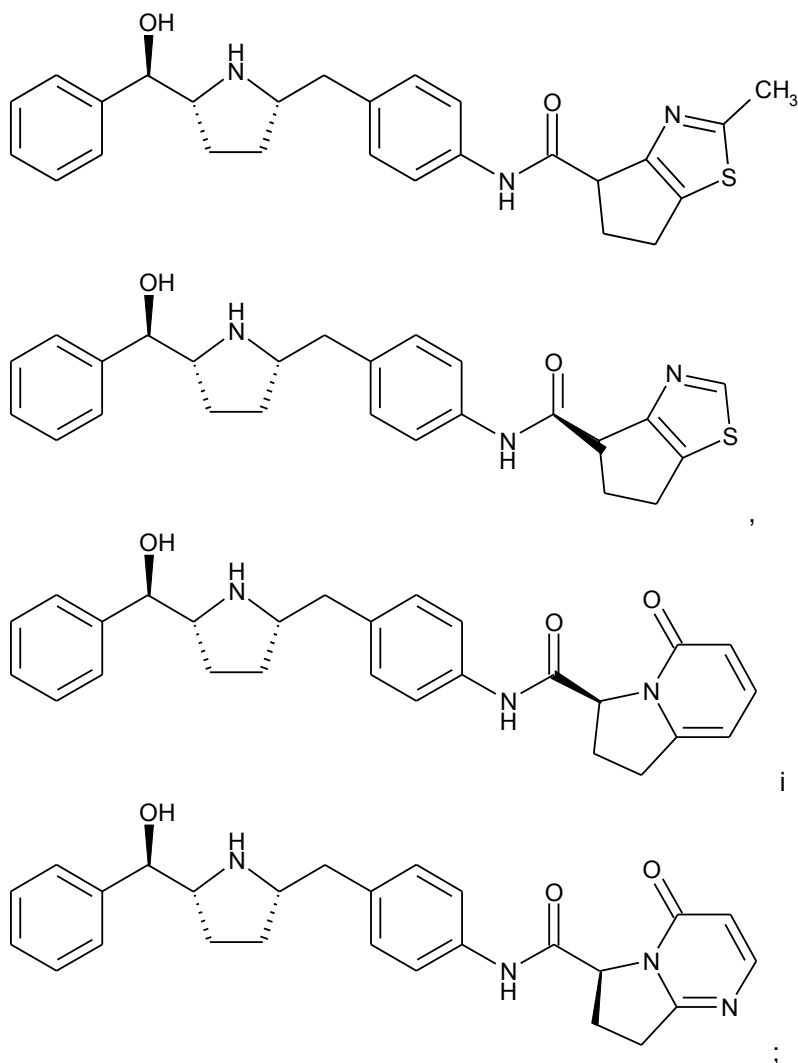




або її фармацевтично прийнятна сіль, або її фармацевтично прийнятний стереоізомер, або фармацевтично прийнятна сіль її стереоізомера.

8. Сполука за п. 7, вибрана з групи, яка складається з

5



або її фармацевтично прийнятна сіль, або її фармацевтично прийнятний стереоізомер, або фармацевтично прийнятна сіль її стереоізомера.

9. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.

10. Спосіб лікування або попередження захворювання або розладу, опосередкованого активацією адренорецептора β_3 , за яким вводять пацієнту, потребуючому цього, терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1.

11. Спосіб за п. 10, де захворювання або розлад вибирають з групи, яка складається з (1) підвищеної активності сечового міхура, (2) нетримання сечі, (3) невідкладності сечовипускання з нетриманням сечі і (4) невідкладності сечовипускання.

12. Застосування сполуки за п. 1 при одержанні лікарського засобу для лікування або попередження захворювання або розладу, опосередкованого активацією адренорецептора β_3 .

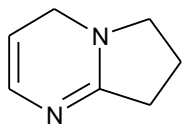
13. Спосіб лікування або попередження захворювання або розладу, опосередкованого активацією адренорецептора β_3 , за яким вводять пацієнту, потребуючому цього, терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1 і антагоніста мускаринового рецептора.

14. Спосіб за п. 13, де захворювання або розлад вибирають з групи, яка складається з (1) підвищеної активності сечового міхура, (2) нетримання сечі, (3) невідкладності сечовипускання з нетриманням сечі і (4) невідкладності сечовипускання.

15. Застосування сполуки за п. 1 і другого активного засобу при одержанні лікарського засобу для лікування або попередження захворювання або розладу, опосередкованого активацією адренорецептора β_3 .

16. Сполука за п.6, де
n дорівнює 1;

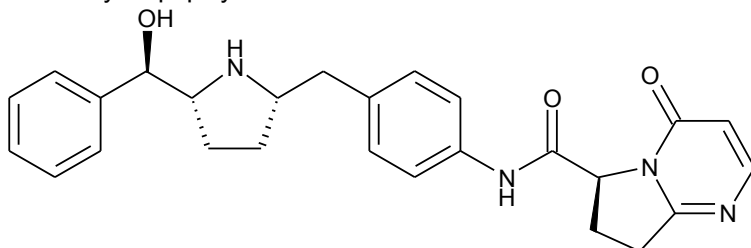
20 Y вибирають з групи, яка складається з метилену, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ і зв'язку;
Z являє собою



; i

R³ являє собою оксо.

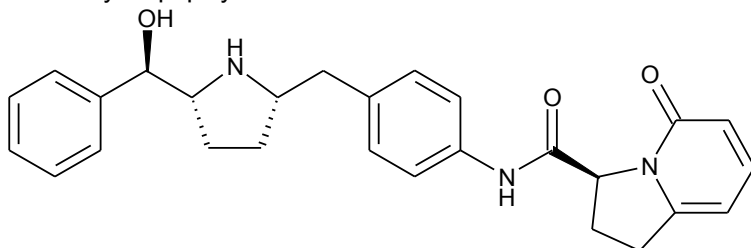
17. Сполука формули



25

або її фармацевтично прийнятна сіль, або її фармацевтично прийнятний стереоізомер, або фармацевтично прийнятна сіль її стереоізомера.

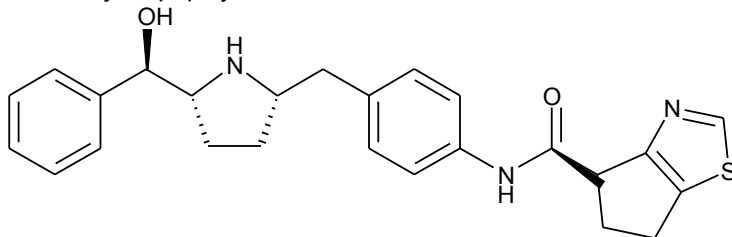
18. Сполука формули



30

або її фармацевтично прийнятна сіль, або її фармацевтично прийнятний стереоізомер, або фармацевтично прийнятна сіль її стереоізомера.

19. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль, або її фармацевтично прийнятний стереоізомер, або фармацевтично прийнятна сіль її стереоізомера.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601