



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101166** (13) **C2**  
(51) МПК**C07D 417/12** (2006.01)**C07D 417/14** (2006.01)**A61K 31/433** (2006.01)**A61P 3/10** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

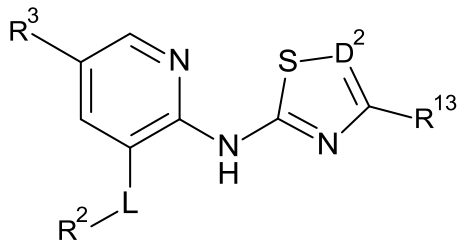
## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	<b>а 2010 04782</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Аічер Томас Даніель (US), Бойд Стевен Армен (US), Чікареллі Марк Джозеф (US), Кондроскі Кевін Рональд (US), Фелл Джей Бредфорд (US), Фішер Джон П. (US), Ґунавардана Індрані В. (US), Хінклін Рональд Джей (US), Сінґх Аджай (US), Тернер Тімоті М. (US), Валлас Ілай М. (US)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>15.09.2008</b>	(73) Власник(и):	<b>АРРЕЙ БІОФАРМА ІНК., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, United States of America (US)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>11.03.2013</b>	(74) Представник:	<b>Федорова Ірина Олександрівна, реєстр. №11</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>60/974,225</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2007/053345 A; 10.05.2007</b>
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>21.09.2007</b>		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>25.06.2010, Бюл.№ 12</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>11.03.2013, Бюл.№ 5</b>		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2008/076401, 15.09.2008</b>		

## (54) ПОХІДНІ ПІРИДИН-2-ІЛАМІНО-1,2,4-ТІАДІАЗОЛУ ЯК АКТИВАТОРИ ГЛЮКОКІНАЗИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

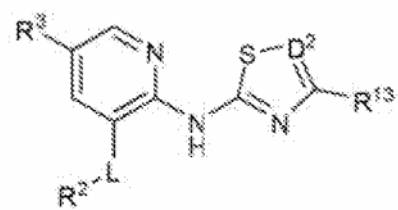
## (57) Реферат:

Винахід стосується сполуки Формули (I)



де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{13}$ ,  $L$  та  $D^2$  є такими, як визначено в описі, що є придатними для лікування та/або профілактики захворювань або розладів, опосередкованих недостатніми рівнями активності глюकोкінази або таких, які можна лікувати шляхом активізації глюकोкінази, в тому числі цукрового діабету, порушення толерантності до глюкози, порушення рівнів глюкози в крові натщесерце і глікемії натщесерце, а також інших захворювань і розладів, що обговорюються в даному описі.

UA 101166 C2



I

Дана заявка претендує на пріоритет Тимчасової Заявки Сполучених штатів № 60/974,225, поданої 21 вересня 2007 р.

Даний винахід стосується нових сполук, фармацевтичних композицій, що містять сполуки, способу одержання сполук і застосування сполук в терапії. Більш конкретно, він стосується деяких активаторів глюकोкінази, придатних для лікування захворювань і розладів, при яких стан

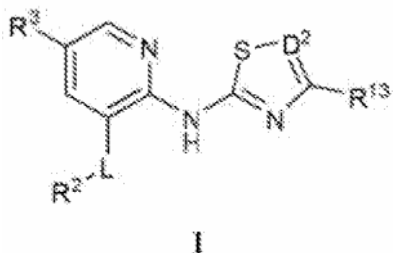
пацієнта буде покращуватися в результаті активації глюкокінази. Глюкокіназа (гексокіназа IV або D) являє собою гліколітичний фермент, який відіграє важливу роль в регуляції рівня цукру в крові в зв'язку з утилізацією глюкози і метаболізмом в печінці і панкреатичних бета-клітинах. Як датчик глюкози, глюкокіназа управляє рівнями глюкози в плазмі. Глюкокіназа відіграє подвійну роль в зменшенні рівнів глюкози в плазмі: опосередкована глюкозою активація ферменту в гепатоцитах полегшує печінкову модифікацію глюкози і синтез глікогену, тоді як в бета-клітинах підшлункової залози вона, перш за все, індукуює секрецію інсуліну. Обидва вказаних ефекти, в свою чергу, ведуть до зниження рівнів глюкози в плазмі.

Клінічні докази показали, що варіанти глюкокінази із зменшеною та збільшеною активністю пов'язані з діабетом ювенільного типу (MODY2) і стійкою гіперінсулінемічною гіпоглікемією у дітей (PHN), відповідно. Також, повідомлялося, що у хворих на інсулін-незалежний цукровий діабет (ІНЗЦД) наявна неприпустимо низька активність глюкокінази. Крім того, надмірна експресія глюкокінази в тваринних моделях дієтично або генетично індукованого діабету попереджує, полегшує або усуває прогресування патологічних симптомів при захворюванні. З вказаних причин, фармацевтична промисловість веде пошук сполук, які активують глюкокіназу.

В Міжнародній патентній заявці, публікація № WO 2007/OS3345, опублікованій 10 травня 2007 р., деякі похідні 2-амінопіридину розкриті як активатори глюкокінази, що містять в положенні 3 зв'язану з групою метиленокси ароматичну групу, і в аміногрупі містять гетероарильне кільце, таке як тіазолільне або 1,2,4-тіадіазолільне.

На цей час виявлено, що похідні 2-амінопіридину, які містять в положенні 3 окси- або тіо- зв'язану ароматичну групу, і на аміногрупі тіазоліл або 1,2,4-тіадіазоліл, заміщений полігідроксиалкільною або полігідроксициклоалкільною групою в положенні 4 або 3 тіазольного або тіадіазольного кільця, відповідно, являють собою активатори глюкокінази. Було виявлено, що деякі з вказаних сполук володіють видатною комбінацією властивостей, що роблять їх особливо придатними для перорального застосування з метою контролю рівнів глюкози в плазмі крові.

У відповідності до одного з аспектів, в даному винаході пропонується сполука загальної Формули I



або її сіль, де:

$R^{13}$  являє собою полігідрокси-(2-6C)алкіл, метокси(полігідрокси-(3-6C)алкіл) або полігідрокси-(5-6C)циклоалкіл;

L являє собою O або S;

$D^2$  являє собою N або CH;

$R^2$  являє собою  $Ar^1$ ,  $hetAr^1$ ,  $hetAr^2$  або  $hetAr^3$ ;

$Ar^1$  являє собою феніл або нафтил, кожен з яких необов'язково заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з (1-6C)алкіл, F, Br,  $CF_3$ , OH, CN,  $SO_2Me$ ,  $C(=O)NH(1-3C$  алкіл) $N(алкіл)_2$  та  $C(=O)NH(1-3C$  алкіл) $hetCys^1$ ;

$hetAr^1$  являє собою 5-6-членну гетероарильну групу, що містить в кільці 1-3 атоми азоту та необов'язково заміщена однією або більше груп, незалежно вибраних з (1-6C алкіл), Cl,  $CF_3$  та (1-6C алкіл)OH;

$hetAr^2$  являє собою частково ненасичену 5,6 або 6,6 біциклічну гетероарильну систему кільця, що містить 1-2 атоми азоту в кільці та необов'язково містить атом кисню в кільці;

hetAr<sup>3</sup> являє собою 9–10-членне біциклічне гетероарильне кільце, що містить 1–3 атоми азоту в кільці;

R<sup>3</sup> являє собою Cl, Br, CF<sub>3</sub>, арил, hetAr<sup>a</sup>, SR<sup>6</sup> або OR<sup>6</sup>;

hetAr<sup>a</sup> являє собою 6-членний гетероарил, що містить 1–2 атоми азоту в кільці;

5 R<sup>6</sup> являє собою Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>4</sup>, (1–6C алкіл), -(1–6C алкіл)ОН, полігідрокси(1–6C алкіл), -CH(R<sup>9</sup>)-Ar<sup>3</sup>, -CH(R<sup>10</sup>)-hetAr<sup>5</sup>, hetAr<sup>6</sup>, (5–6C)циклоалкіл, заміщений 1–4 групами ОН, (1–3C алкокси)(1–6C алкіл) або циклопропіл (1–6C алкіл);

10 Ar<sup>2</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з (1–6C)алкіл, F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, ОН, О-(1–6C алкіл), C(=O)ОН, C(=O)О(1–6C алкіл), C(=O)NH(1–3C алкіл)N(1–3Cалкіл)<sub>2</sub> та C(=O)NH(1–3C алкіл)hetCys<sup>2</sup>;

hetAr<sup>4</sup> являє собою 5–6-членне гетероарильне кільце, що містить 1–3 атоми азоту та необов'язково заміщене однією або більше груп, незалежно вибраних з (1–6C)алкіл, F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, ОН, О-(1–6C алкіл), C(=O)ОН, C(=O)О(1–6C алкіл), C(=O)NH(1–3C алкіл)N(1–3Cалкіл)<sub>2</sub> та C(=O)NH(1–3C алкіл)hetCys<sup>2</sup>;

15 Ar<sup>3</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з F, Cl, Br та (1–6C)алкіл;

hetAr<sup>5</sup> являє собою 5–6-членний гетероарил, що містить 1–2 атоми азоту в кільці;

20 hetAr<sup>6</sup> являє собою 9–10-членне біциклічне гетероароматичне кільце, що містить 2–3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, S та О (за умови, що кільце не містить зв'язку О-О), необов'язково заміщене однією або більше груп, незалежно вибраних з (1–6C)алкіл, F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, ОН, -О-(1–6C алкіл), C(=O)ОН, C(=O)О(1–6C алкіл) та C(=O)NH(1–3C алкіл)N(1–3C алкіл)<sub>2</sub>;

R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно являють собою водень, (1–6C)алкіл, (1–6C)алкілОН або CF<sub>3</sub>; та

25 hetCys<sup>1</sup> та hetCys<sup>2</sup> незалежно являють собою 5–7-членне гетероциклічне кільце, що містить в кільці 1–2 гетероатоми, незалежно вибрані з N та О.

Сполуки Формули I включають сполуки, в тому числі їх солі, де:

R<sup>13</sup> являє собою полігідрокси-(2-6C)алкіл або полігідрокси-(5–6C)циклоалкіл;

L являє собою О або S;

D<sup>2</sup> являє собою N або СН;

30 R<sup>2</sup> являє собою Ar<sup>1</sup>, hetAr<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup> або hetAr<sup>3</sup>;

Ar<sup>1</sup> являє собою феніл або нафтил, кожен з яких необов'язково заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з (1–6C)алкіл, F, Br, CF<sub>3</sub>, ОН, CN, SO<sub>2</sub>Me, C(=O)NH(1–3C алкіл)N(алкіл)<sub>2</sub> та C(=O)NH(1–3C алкіл)hetCys<sup>1</sup>;

35 hetAr<sup>1</sup> являє собою 5–6-членну гетероарильну групу, що містить в кільці 1–3 атоми азоту та необов'язково заміщена однією або більше груп, незалежно вибраних з (1–6C алкіл), Cl, CF<sub>3</sub> та (1–6C алкіл)ОН;

hetAr<sup>2</sup> являє собою частково ненасичену 5,6 або 6,6 біциклічну гетероарильну систему кілець, що містить 1–2 атоми азоту в кільці та необов'язково містить атом кисню в кільці;

40 hetAr<sup>3</sup> являє собою 9–10-членне біциклічне гетероарильне кільце, що містить 1–3 атоми азоту в кільці;

R<sup>3</sup> являє собою Cl, Br, CF<sub>3</sub>, арил, hetAr<sup>8</sup>, SR<sup>6</sup> або OR<sup>6</sup>;

hetAr<sup>a</sup> являє собою 6-членний гетероарил, що містить в кільці 1–2 атоми азоту;

R<sup>6</sup> являє собою Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>4</sup>, (1–6C алкіл), -(1–6C алкіл)ОН, полігідрокси(1–6C алкіл), -CH(R<sup>9</sup>)-Ar<sup>3</sup>, -CH(R<sup>10</sup>)-hetAr<sup>5</sup>, hetAr<sup>6</sup> або (5–6C)циклоалкіл, заміщений 1–4 групами ОН;

45 Ar<sup>2</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з (1–6C)алкіл, F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, ОН, О-(1–6C алкіл), C(=O)ОН, C(=O)О(1–6C алкіл), C(=O)NH(1–3C алкіл)N(1–3Cалкіл)<sub>2</sub> та C(=O)NH(1–3C алкіл)hetCys<sup>2</sup>;

hetAr<sup>4</sup> являє собою 5–6-членне гетероарильне кільце, що містить 1–3 атоми азоту та необов'язково заміщене однією або більше груп, незалежно вибраних з (1–6C)алкіл, F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, ОН, О-(1–6C алкіл), C(=O)ОН, C(=O)О(1–6C алкіл), C(=O)NH(1–3C алкіл)N(1–3Cалкіл)<sub>2</sub> та C(=O)NH(1–3C алкіл)hetCys<sup>2</sup>;

50 Ar<sup>3</sup> являє собою феніл, необов'язково заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з F, Cl, Br та (1–6C)алкіл;

hetAr<sup>5</sup> являє собою 5–6-членний гетероарил, що містить в кільці 1–2 атоми азоту;

55 hetAr<sup>6</sup> являє собою 9–10-членне біциклічне гетероароматичне кільце, що містить 2–3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, S та О (за умови, що кільце не містить зв'язку О-О), необов'язково заміщене однією або більше груп, незалежно вибраних з (1–6C)алкіл, F, Br, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, ОН, -О-(1–6C алкіл), C(=O)ОН, C(=O)О(1–6C алкіл) та C(=O)NH(1–3C алкіл)N(1–3Cалкіл)<sub>2</sub>;

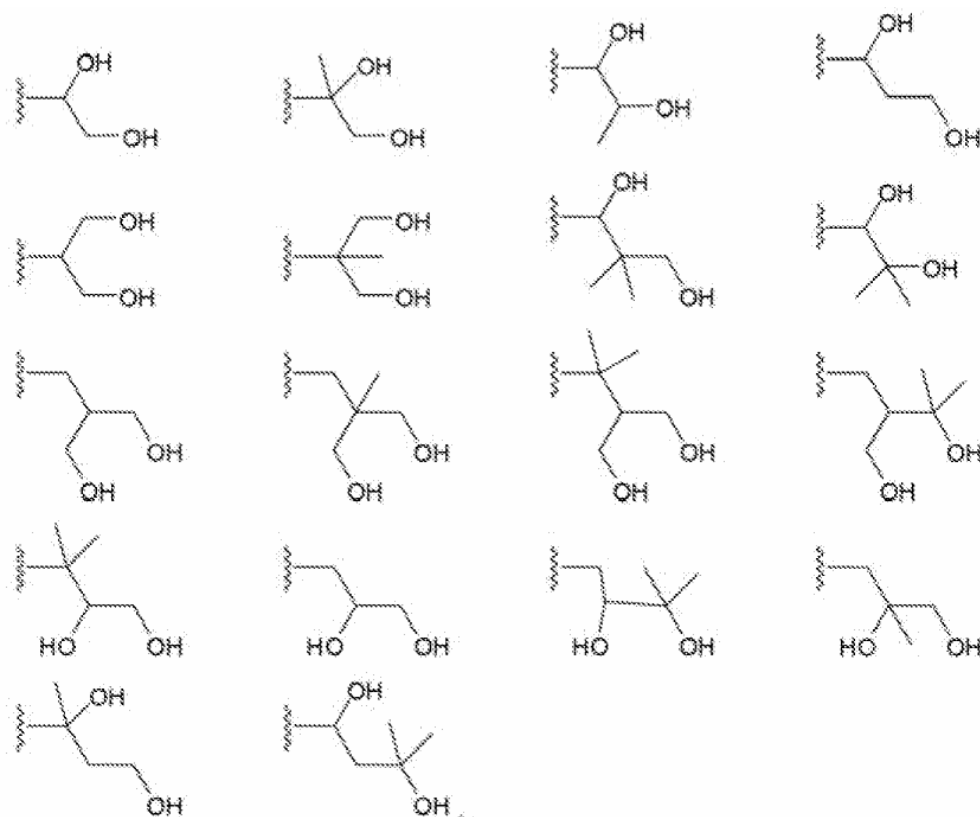
60 R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно являють собою водень, (1–6C)алкіл, (1–6C)алкілОН або CF<sub>3</sub>; та

hetCys<sup>1</sup> та hetCys<sup>2</sup> незалежно являють собою 5–7-членне гетероциклічне кільце, що містить в кільці 1–2 гетероатоми, незалежно вибрані з N та O.

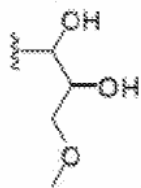
Терміни "(1–6C)алкіл," "(1–3C)алкіл," та "(2–6C)алкіл" в даному описі позначають насичений лінійний або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, що містить 1–6, 1–3 або 2–6 атомів вуглецю, відповідно. Приклади включають, не обмежуючись ними, метил, етил, 1–пропіл, 2–пропіл, 1–бутил, 2-метил-1-пропіл, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл, 2,2-диметилпропіл, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил та 3,3-диметил-2-бутил.

В одному з варіантів Формули I, R<sup>13</sup> являє собою полігідрокси-(2–6C)алкіл. Наприклад, в одному з варіантів R<sup>13</sup> являє собою (2–6C)алкільну групу, заміщену 2–3 гідроксильними групами, наприклад, двома гідроксильними групами. Приклади включають групи етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, 1,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, трет-бутил, пентил, неопентил та ізопентил, заміщені 2–3 гідроксильними групами, наприклад, двома гідроксильними групами.

Конкретні значення R<sup>13</sup> включають структури:

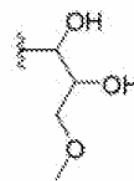
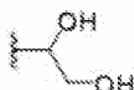
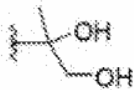
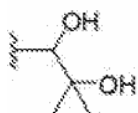


В деяких варіантах R<sup>13</sup> являє собою метокси(полігідрокси-(3–6C)алкіл). В деяких варіантах R<sup>13</sup> являє собою метокси(дигідрокси(3–6C)алкіл). Прикладом конкретного значення R<sup>13</sup> є структура:



В деяких варіантах Формули I, альфа-атом вуглецю знаходиться в S конфігурації. В інших варіантах альфа-атом вуглецю знаходиться в R конфігурації.

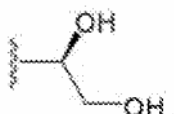
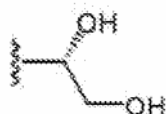
В деяких варіантах Формули I, R<sup>13</sup> вибраний із структур:



В конкретних варіантах,  $R^{19}$  являє собою 1,2-дигідроксиетил.

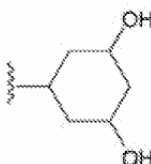
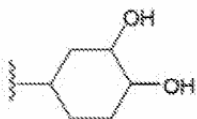
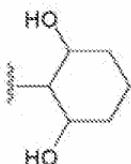
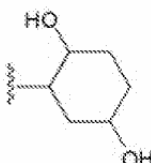
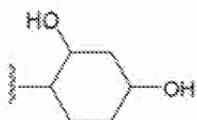
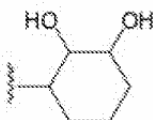
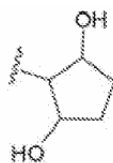
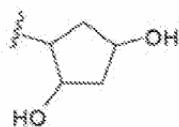
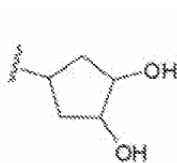
- 5 В деяких варіантах  $R^{13}$  являє собою полігідрокси-(2-6C)алкільну групу, де одна з гідроксильних груп розташована при альфа-атомі вуглецю. В одному з варіантів альфа-атом вуглецю знаходиться в S конфігурації. В інших варіантах альфа-атом вуглецю знаходиться в R конфігурації. Конкретне значення  $R^{13}$  являє собою (S)-1,2-дигідроксиетил або (R)-1,2-дигідроксиетил, що можуть бути представлені, відповідно, структурами:

10



В одному з варіантів Формули I,  $R^{13}$  являє собою полігідрокси-(5-6C)циклоалкільну групу. Наприклад, в деяких варіантах,  $R^{13}$  являє собою циклопентил або циклогексил, заміщений 2-3 гідроксильними групами, наприклад, двома гідроксильними групами. Конкретні значення  $R^{13}$  включають структури:

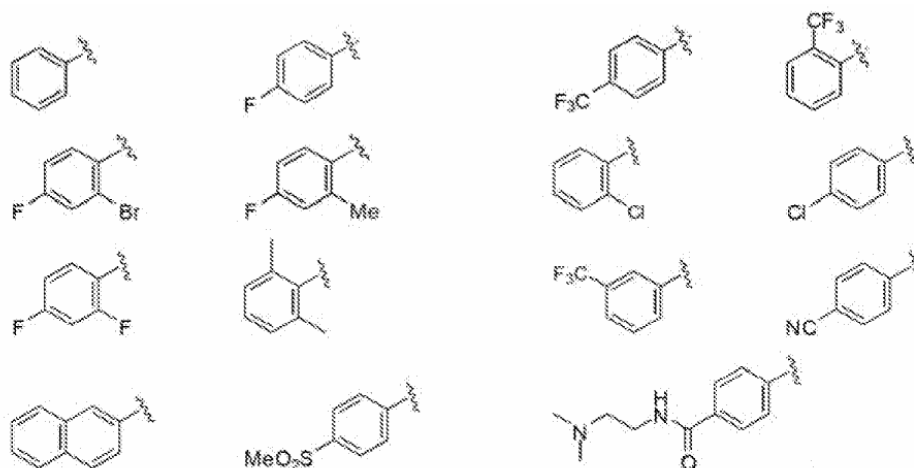
15



- 20 В деяких варіантах  $R^2$  являє собою  $Ar^1$ . В деяких варіантах  $Ar^1$  необов'язково заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з (1-6C)алкіл, F, Br, Cl,  $CF_3$ , CN, OH,  $-CH_2-6C$  алкіл),  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)O(1-6C$  алкіл),  $C(=O)NH(1-3C$  алкіл) $N(1-3C$  алкіл) $_2$  та  $C(=O)NH(1-3C$  алкіл)-hetCys<sup>1</sup>. В деяких варіантах  $Ar^1$  необов'язково заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з  $C_1-C_6$  алкіл, F, Br та  $CF_3$ .

- 25 В деяких варіантах  $Ar^1$  являє собою феніл. В інших варіантах  $Ar^1$  являє собою нафтил. В деяких варіантах  $Ar^1$  необов'язково заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з (1-6C)алкіл, F, Br,  $CF_3$ , CN,  $SO_2Me$  та  $C(=O)NHCH_2CH_2NMe_2$ .

Приклади варіантів  $R^2$ , представлених  $Ar^1$ , включають структури:



В одному з варіантів  $R^2$  являє собою  $\text{hetAr}^1$ .

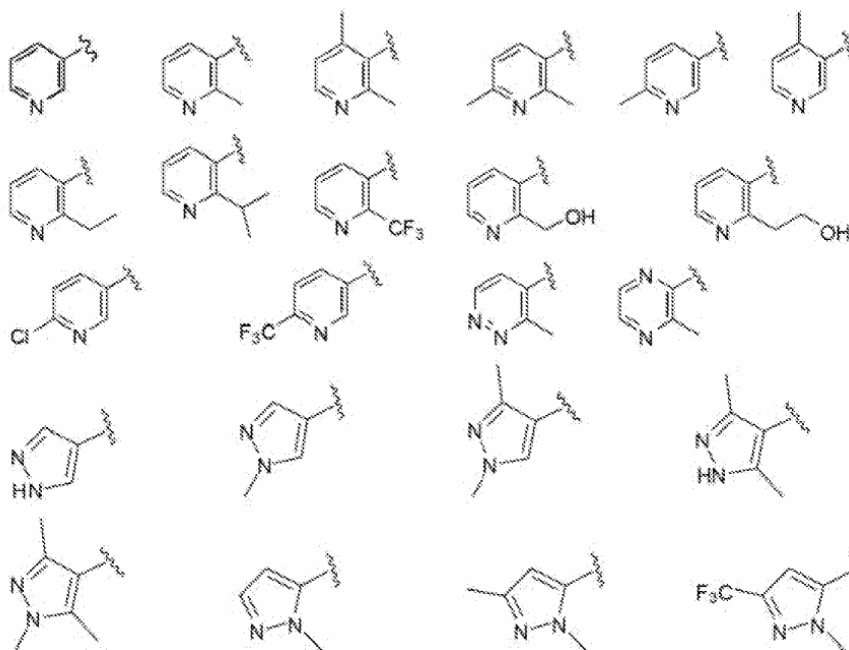
В одному з варіантів R<sup>1</sup> являє собою неліній. В іншому варіанті hetAr<sup>1</sup> заміщений однією  
5 або більше груп, незалежно вибраних з (1–6C алкіл), Cl, CF<sub>3</sub> та (1–5C алкіл)ОН.

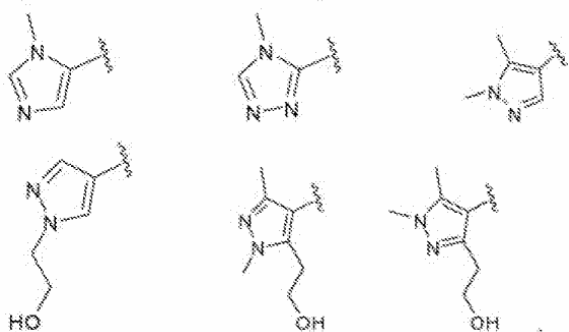
В одному з варіантів hetAr<sup>1</sup> являє собою необов'язково заміщену 6-членну гетероарильну групу, що містить 1–2 атоми азоту в кільці. Приклади hetAr<sup>1</sup> включають незаміщені або заміщені піридинільні, піразинільні та піридазинільні групи. В конкретному варіанті, 6-членний hetAr<sup>1</sup> незаміщений або заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з метилу, етилу, ізопропілу, хлору, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH та CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. Приклади включають піридил, метилпіридил, диметилпіридил, етилпіридил, ізопропілпіридил, хлорпіридил, трифторметилпіридил, гідроксиметилпіридил, гідроксиетилпіридил, метилпіразиніл та метилпіридазиніл.

В іншому варіанті  $\text{hetAr}^1$  являє собою необов'язково заміщену 6-членну гетероарильну групу, що містить в кільці 1–3 атоми азоту. Приклади включають групи піразоліл, імідазоліл і триазоліл. В деяких варіантах 5-членний  $\text{hetAr}^1$  незаміщений або заміщений однією або більше групами, незалежно вибраних з (1–6C алкіл),  $\text{CF}_3$ , Cl або (1–3C алкіл)ОН, наприклад, однією або більше групами, незалежно вибраних з метилу, етилу, ізопропілу,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$  та  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ . Приклади включають групи піразоліл, метилпіразоліл, диметилпіразоліл, імідазоліл, метилімідазоліл, диметилімідазоліл, гідроксietилпіразоліл та диметилгідроксietилпіразоліл.

Додаткові приклади hetAr<sup>1</sup> включають групи етилпіразоліл і триметилпіразоліл.

Конкретні значення  $R^2$ , представленого  $\text{hetAr}^1$ , включають структури:





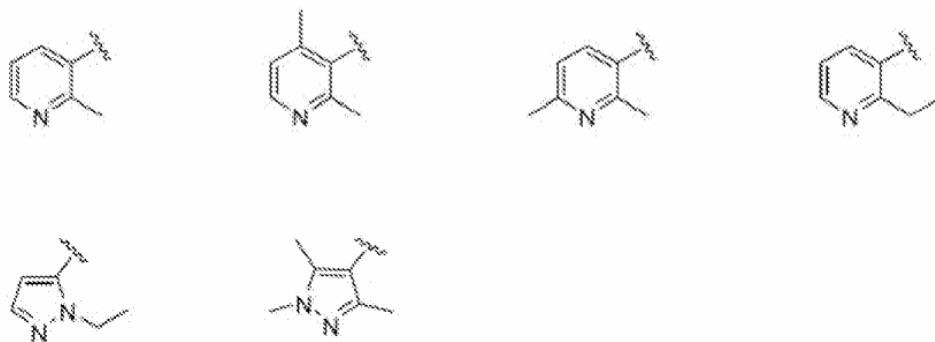
Додаткові значення  $R^2$ , представленого  $\text{hetAr}^1$ , включають структури:



5

В деяких варіантах Формули I,  $R^2$  являє собою піридинільне або піразолільне кільце, заміщене однією або більше груп, незалежно вибраних з (1–6C)алкіл. В деяких варіантах  $R^2$  являє собою пірид-3-ил, піразол-4-іл або піразол-5-іл, заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з метилу та етилу. Конкретні значення  $R^2$  включають структури:

10

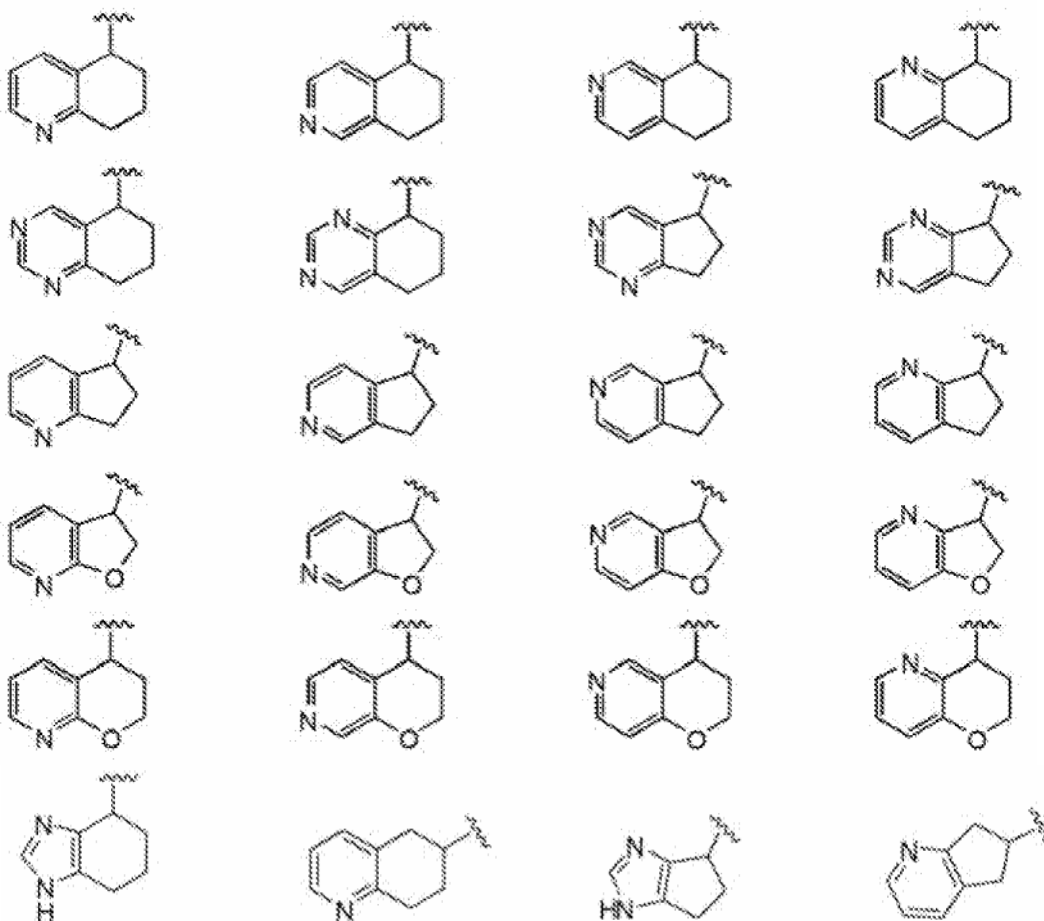


В деяких варіантах  $R^2$  являє собою  $\text{hetAr}^2$  де  $\text{hetAr}^2$  являє собою частково ненасичену 5,5, 5,6 або 6,6 біциклічну систему кілець, що містить 1–2 атоми азоту в кільці та необов'язково містить атом кисню в кільці. Приклади таких систем кілець включають 5,6,7,8-тетрагідрохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідроізохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідрохіназолініл, 6,7-дигідро-5H-циклопента[d]піримідиніл, 6,7-дигідро-5H-циклопента[b]піридиніл, 6,7-дигідро-5H-циклопента[c]піридиніл, 2,3-дигідрофуоро[2,3-b]піридиніл, 2,3-дигідрофуоро[2,3-c]піридиніл, 2,3-дигідрофуоро[3,2-b]піридиніл, 2,3-дигідрофуоро[3,2-c]піридиніл, 3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-b]піридиніл, 3,4-дигідро-2H-пірано[2,3-c]піридиніл, 3,4-дигідро-2H-пірано[3,2-c]піридиніл та 3,4-дигідро-2H-пірано[3,2-b]піридиніл.

15

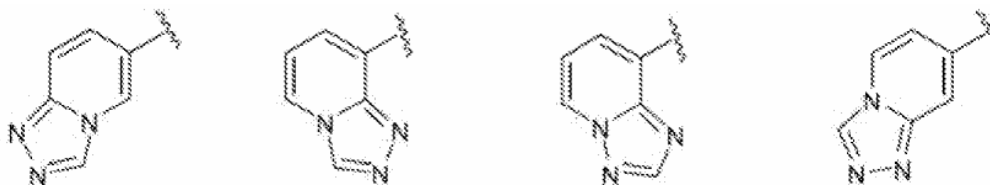
20

Конкретні приклади  $R^2$ , представленого  $\text{hetAr}^2$ , включають структури:



В деяких варіантах  $R^2$  являє собою  $\text{hetAr}^3$  де  $\text{hetAr}^3$  являє собою 9–10-членне біциклічне гетероарильне кільце, що містить 1–3 атоми азоту в кільці. Приклади таких систем кілець включають кільця [1,2,4]триазоло[4,3-а]піридиніл і [1,2,4]триазоло[1,5-а]піридиніл.

Конкретні значення  $R^2$ , представленого  $\text{hetAr}^3$  включають структури:



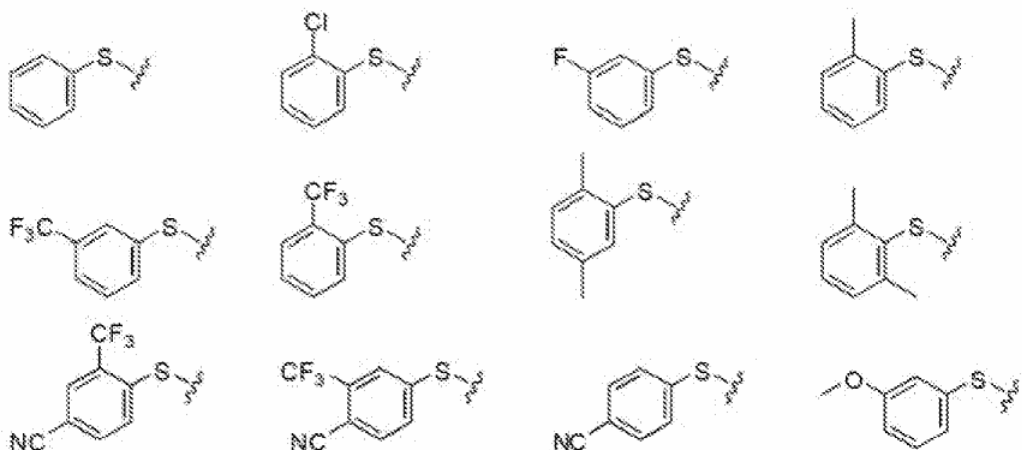
Якщо говорити про групу  $R^3$  Формули 1, в деяких варіантах  $R^3$  являє собою  $\text{SR}^6$ .

В конкретному варіанті,  $R^3$  являє собою  $\text{SR}^6$ , і  $R^6$  являє собою  $\text{Ar}^2$ . В деяких варіантах  $\text{Ar}^2$  не містить замісників. В інших варіантах  $\text{Ar}^2$  заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з (1–6C)алкіл, F, Br, Cl,  $\text{CF}_3$ , CN, OH, -O-(1–6C алкіл),  $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{C}(1–6\text{C алкіл})$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(1–3\text{C алкіл})\text{N}(1–3\text{C алкіл})_2$  та  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(1–3\text{C алкіл})\text{hetCyc}^2$ . В деяких варіантах  $\text{Ar}^2$  заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з Cl, (1–6C)алкіл, CN,  $\text{CF}_3$  та -O( $\text{C}_1\text{–C}_6$  алкіл).

В конкретному варіанті,  $\text{Ar}^2$  являє собою необов'язково заміщений феніл.

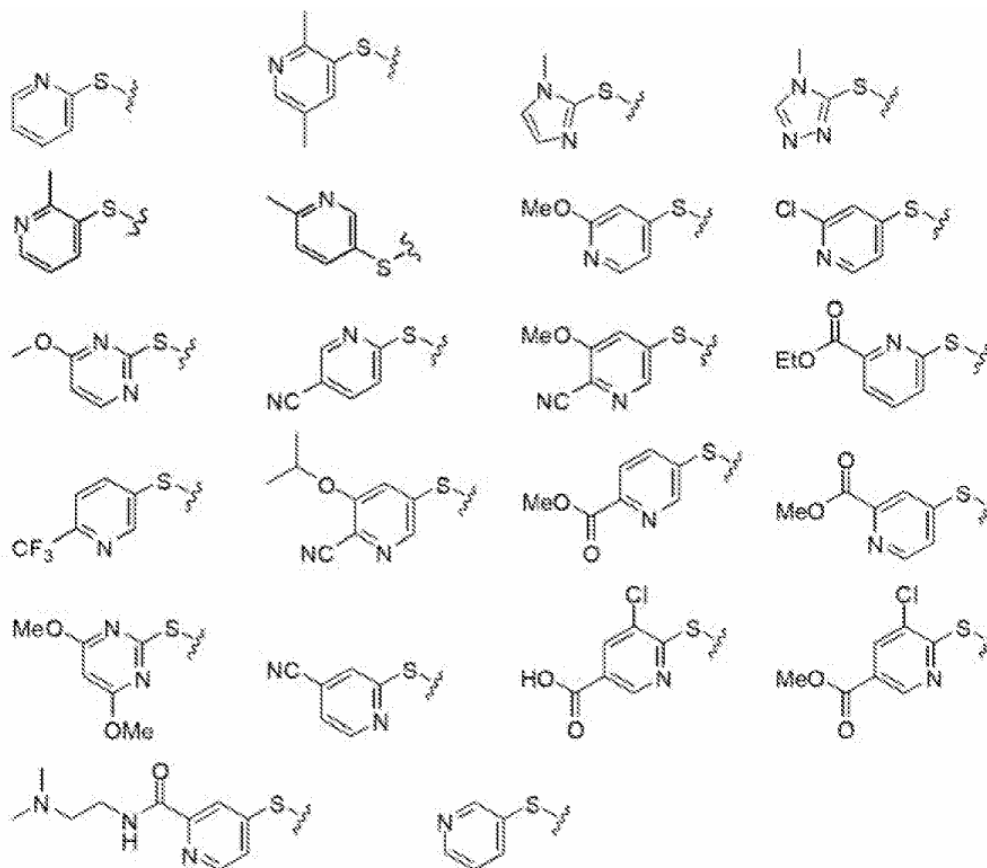
Приклади варіантів  $R^3$ , представленого - $\text{S-Ar}^2$ , включають фенілтіо, (хлорфеніл)тіо, (фторфеніл)тіо, (метилфеніл)тіо, (трифторметилфеніл)тіо, (диметилфеніл)тіо, (ціанотрифторметилфеніл)тіо, (ціанофеніл)тіо і (метоксифеніл)тіо.

Конкретні значення  $R^3$ , представленого - $\text{S-Ar}^2$ , включають структури:

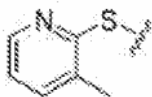


В іншому варіанті Формули I,  $R^3$  являє собою  $SR^6$ , де  $R^6$  являє собою  $hetAr^4$ , і  $hetAr^4$  являє собою необов'язково заміщене 5–6-членне гетероарильне кільце, що містить в кільці 1–3 атоми азоту. Приклади включають, необов'язково заміщені пиридинні, піримідинні, піролільні, імідазолільні і триазолільні кільця. В деяких варіантах  $hetAr^4$  є незаміщеним або заміщеним однією або більше груп, незалежно вибраних з (1–6C)алкіл, F, Br, Cl,  $CF_3$ , CN, OH, -O-(1–6C алкіл),  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)O(1–6C \text{ алкіл})$ ,  $C(=O)NH(1–3C \text{ алкіл})N(1–3C \text{ алкіл})_2$  і  $C(=O)NH(1–3C \text{ алкіл})hetCyc^2$ . В конкретних варіантах,  $hetAr^4$  заміщений однією або більше (1–6C)алкільних груп, наприклад, однією або більше метильних груп.

Конкретні значення  $R^3$ , представленого  $-S\text{-hetAr}^4$  включають структури:

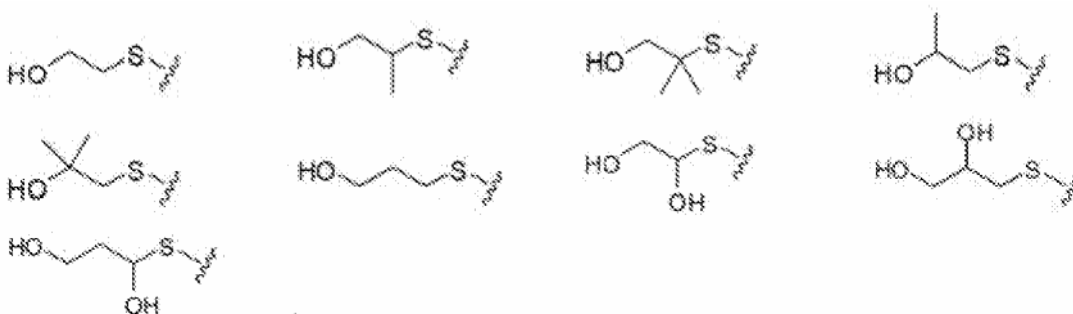


Додаткове значення -S-hetAr<sup>4</sup> включає структуру:



Конкретно згадуються групи  $-S\text{-hetAr}^4$ , вибрані з  $-S\text{-(метилпіридил)}$ ,  $-S\text{-(диметилпіридил)}$ ,  $-S\text{-(метилімідазоліл)}$  та  $-S\text{-(метилтриазоліл)}$ .

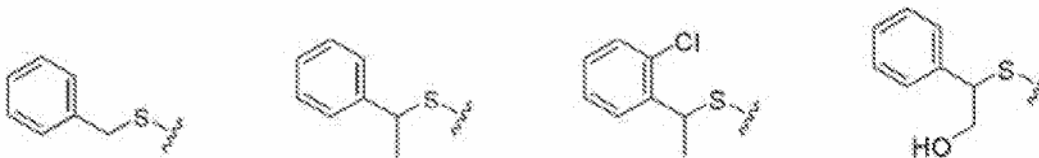
- 5 В іншому варіанті Формули 1,  $R^3$  являє собою  $SR^6$ , де  $R^6$  являє собою (1–6C алкіл)ОН або полігідрокси(1–6C алкіл). Приклади полігідрокси(1–6C алкіл) груп включають 1–6C алкільні групи, заміщені 2–3 гідроксильними групами. Конкретні значення включають структури:



10

В деяких варіантах  $R^3$  являє собою  $SR^6$ , де  $R^6$  являє собою (5–6C)циклоалкіл, заміщений 1–4 групами ОН, наприклад 1–2 групами ОН.

- 15 В іншому варіанті Формули I,  $R^3$  являє собою  $SR^6$ , де  $R^6$  являє собою  $\text{CH}(R^9)\text{-Ar}^3$ . В деяких варіантах  $R^9$  являє собою Н. В деяких варіантах  $R^9$  являє собою (1–6C)алкіл, наприклад (1–3C алкіл), наприклад метил. В деяких варіантах  $R^9$  являє собою  $\text{CH}_2\text{OH}$ . В деяких варіантах  $\text{Ar}^3$  являє собою незаміщений феніл. В інших варіантах  $\text{Ar}^3$  являє собою феніл, заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з F, Cl, Br та (1–6C)алкіл. Конкретні значення  $R^3$ , представленого  $S\text{-CH}(R^9)\text{Ar}^3$ , включають структури:

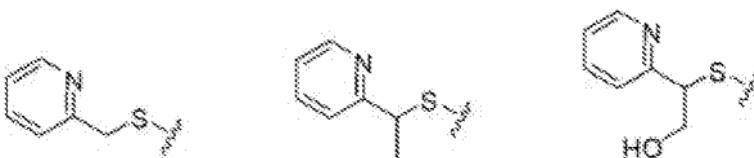


20

В іншому варіанті Формули I,  $R^3$  являє собою  $SR^6$  де  $R^6$  являє собою  $\text{CH}(R^{10})\text{-hetAr}^9$ . В деяких варіантах  $R^{10}$  являє собою Н. В деяких варіантах  $R^{10}$  являє собою (1–6C)алкіл, наприклад, (1–3C алкіл), наприклад метил. В деяких варіантах  $R^{10}$  являє собою  $\text{CH}_2\text{OH}$ . В деяких варіантах  $\text{hetAr}^9$  являє собою піридил. В інших варіантах  $\text{hetAr}^9$  являє собою піримідил.

25

Конкретні значення  $R^3$ , представленого  $S\text{-CH}(R^{10})\text{-hetAr}^9$  включають структури:



30

В деяких варіантах Формули I,  $R^3$  являє собою  $SR^6$ , де  $R^6$  являє собою  $\text{hetAr}^6$  та  $\text{hetAr}^6$  являє собою 9–10-членне біциклічне гетероароматичне кільце, що містить 2–3 гетероатоми, незалежно вибрані з N, S та O (за умови, що кільце не містить зв'язку O-O). Приклади включають 5,5 та 5,6 конденсовані системи кілець. Конкретні приклади включають тієнопіридинільні, тієнопіримідильні, ізоксазоліпіридинільні, піразолопіримідильні та імідазопіридинільні кільця.

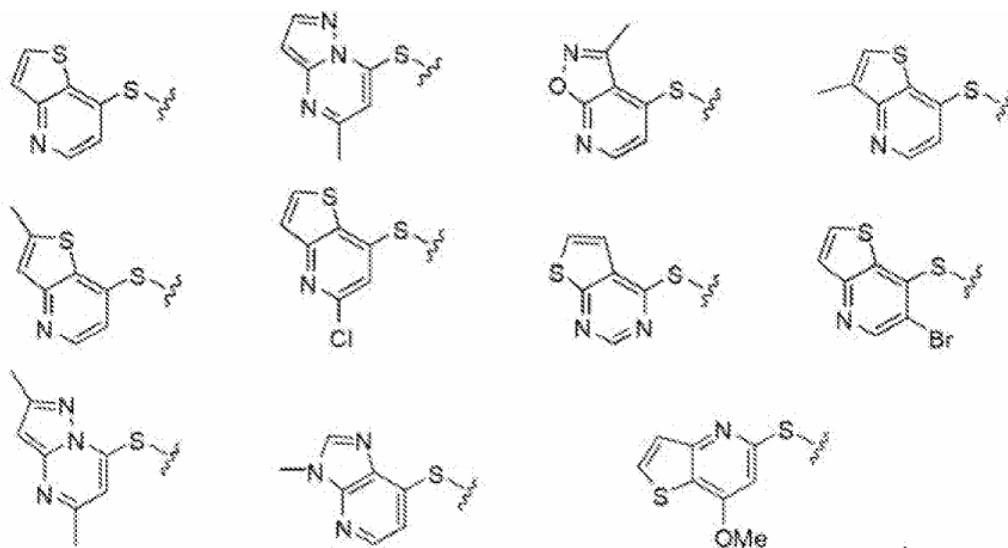
35

В деяких варіантах  $\text{hetAr}^6$  не містить замісників. В деяких варіантах  $\text{hetAr}^6$  заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з (1–6C)алкіл, F, Br, Cl,  $\text{CF}_3$ , CN, OH,  $-\text{O}-(1-6\text{C алкіл})$ ,  $\text{C(=O)OH}$ ,  $\text{C(=O)O}(1-6\text{C алкіл})$  та  $\text{C(=O)NH}(1-3\text{C алкіл})\text{N}(1-3\text{C алкіл})_2$ .

В конкретних варіантах,  $\text{hetAr}^6$  необов'язково заміщений однією або двома групами, незалежно вибраними з Br, Cl,  $\text{C}_1\text{--C}_6$  алкіл та O(1–6 алкіл). Конкретні замісники включають Br, Cl, Me та OMe.

Конкретні значення  $\text{R}^3$ , представленого S- $\text{hetAr}^6$ , включають структури:

5



В деяких варіантах  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{SR}^6$ , де  $\text{R}^6$  являє собою (1–6C)алкіл. Конкретне значення  $\text{R}^3$ , представленого -S(1–6C алкіл) являє собою SMe.

10

В деяких варіантах  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{SR}^6$ , де  $\text{R}^6$  являє собою (1–3C алкокси)(1–6C алкіл). Приклади  $\text{R}^6$  включають групи метокси(1–6C алкіл). Конкретні значення  $\text{SR}^6$  включають -S( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ )OMe та -S( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )OMe.

В деяких варіантах  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{SR}^6$ , де  $\text{R}^6$  являє собою циклопропіл(1–6C алкіл). Конкретне значення  $\text{SR}^6$  являє собою -S $\text{CH}_2$ (циклопропіл).

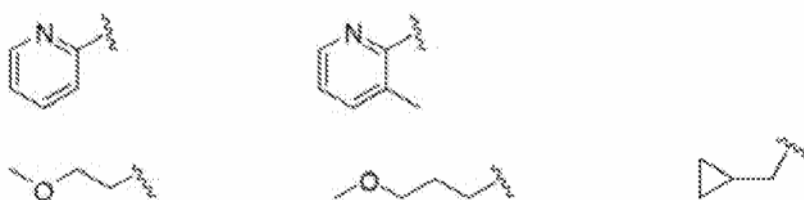
15

В деяких варіантах  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{SR}^6$ , де  $\text{R}^6$  вибраний з (1–3C алкокси)(1–6C алкіл), циклопропіл(1–6C алкіл) та піридилу, необов'язково заміщених однією або більше груп, незалежно вибраних з (1–6C алкіл).

В деяких варіантах  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{SR}^6$ , де  $\text{R}^6$  вибраний з метокси(2–3C алкіл), циклопропілметилу або піридил-2-ілу, необов'язково заміщених (1–6C алкіл).

20

Конкретні значення  $\text{R}^6$  Формули I включають структури:



В деяких варіантах  $\text{R}^3$  являє собою арил. В конкретному варіанті,  $\text{R}^3$  являє собою феніл.

25

В деяких варіантах  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{hetAr}^a$ . В деяких варіантах  $\text{R}^3$  являє собою піридил або піримідил. В конкретному варіанті,  $\text{R}^3$  являє собою 2-піридил.

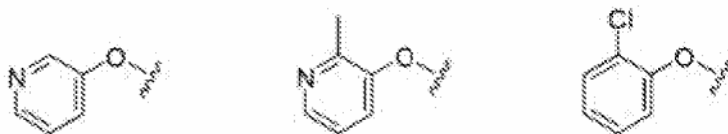
В деяких варіантах  $\text{R}^3$  являє собою Cl.

В деяких варіантах  $\text{R}^3$  являє собою Br.

В деяких варіантах  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{CF}_3$ .

30

В деяких варіантах  $\text{R}^3$  являє собою  $\text{OR}^6$ . В одному з варіантів  $\text{R}^6$  являє собою необов'язково заміщений  $\text{Ar}^2$ . В інших варіантах  $\text{R}^6$  являє собою необов'язково заміщений  $\text{hetAr}^4$ . В деяких варіантах  $\text{hetAr}^4$  являє собою 6-членний гетероарил, що містить 1–2 атоми азоту в кільці, наприклад, піридил. Приклади груп  $\text{R}^6$  включають феніл, хлорфеніл, піридил та метилпіридил.



Конкретні значення  $R^3$ , представленого  $OR^6$ , включають структури:

В деяких варіантах  $R^3$  являє собою  $OR^6$ , де  $R^6$  являє собою  $hetAr^4$ .

В деяких варіантах  $R^3$  являє собою  $OR^6$ , де  $R^6$  являє собою (1-6C алкіл).

В деяких варіантах  $R^3$  являє собою  $OR^6$ , де  $R^6$  являє собою -(1-6C алкіл)ОН.

В деяких варіантах  $R^3$  являє собою  $OR^6$ , де  $R^6$  являє собою полігідрокси(1-6C алкіл).

В деяких варіантах  $R^3$  являє собою  $OR^6$ , де  $R^6$  являє собою  $-CH(R^9)-Ar^3$ .

В деяких варіантах  $R^3$  являє собою  $OR^6$ , де  $R^6$  являє собою  $-CH(R^{10})-hetAr^5$ .

В деяких варіантах  $R^3$  являє собою  $OR^6$ , де  $R^6$  являє собою  $hetAr^6$ .

В деяких варіантах  $R^3$  являє собою  $OR^6$ , де  $R^6$  являє собою (S-6C)циклоалкіл заміщений 1-4 групами ОН.

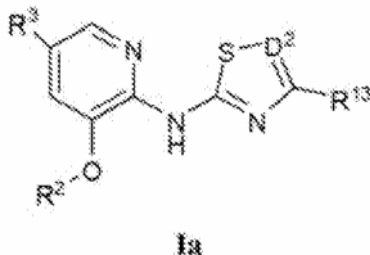
В одному з варіантів Формули I,  $D^2$  являє собою СН.

В одному з варіантів Формули I,  $D^2$  являє собою N.

В одному з варіантів Формули I, L являє собою О.

В одному з варіантів Формули I, L являє собою S.

Сполуки Формули I також включають сполуки Формули Ia



Ia

та їх солі, де:

$R^{13}$  являє собою дигідрокси-(2-6C)алкіл або дигідрокси-(5-6C)циклоалкіл;

$D^2$  являє собою N або СН;

$R^2$  являє собою  $hetAr^1$ ,  $hetAr^2$  або  $hetAr^3$ ;

$hetAr^1$  являє собою 5-6-членну гетероарильну групу, що містить в кільці 1-3 атоми азоту та необов'язково заміщена однією або більше груп, незалежно вибраних з (1-6C алкіл), Cl,  $CF_3$  та (1-6C алкіл)ОН;

$hetAr^2$  являє собою частково ненасичену 5,5, 5,6 або 6,6 біциклічну систему кілець, що містить 1-2 атоми азоту в кільці та необов'язково містить атом кисню в кільці;

$hetAr^3$  являє собою 9-10-членне біциклічне гетероарильне кільце, що містить 1-3 атоми азоту в кільці;

$R^3$  являє собою Cl, Br,  $CF_3$ , арил,  $hetAr^a$ ,  $SR^6$  або  $OR^6$ ;

$hetAr^a$  являє собою 6-членний гетероарил, що містить 1-2 атоми азоту в кільці;

$R^6$  являє собою  $Ar^2$ ,  $hetAr^4$ , (1-6C алкіл)ОН,  $CH(R^9)-Ar^3$  або  $CH(R^{10})-hetAr^5$ ;

$Ar^2$  являє собою феніл, необов'язково заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з (1-6C)алкіл, F, Br, Cl,  $CF_3$ , CN, OH, O-(1-6C алкіл),  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)O(1-6C алкіл)$ ,  $C(=O)NH(1-3C алкіл)N(1-3C алкіл)_2$  та  $C(=O)NH(1-3C алкіл)hetCyc^2$ ;

$hetAr^4$  являє собою 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-3 атоми азоту та необов'язково заміщене однією або більше груп, незалежно вибраних з (1-6C)алкіл, F, Br, Cl,  $CF_3$ , CN, OH, O-(1-6C алкіл),  $C(=O)OH$ ,  $C(=O)O(1-6C алкіл)$ ,  $C(=O)NH(1-3C алкіл)N(1-3C алкіл)_2$  та  $C(=O)NH(1-3C алкіл)hetCyc^2$ ;

$Ar^3$  являє собою феніл, необов'язково заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з F, Cl, Br та (1-6C)алкіл;

$hetAr^3$  являє собою 6-членний гетероарил, що містить 1-2 атоми азоту в кільці; та

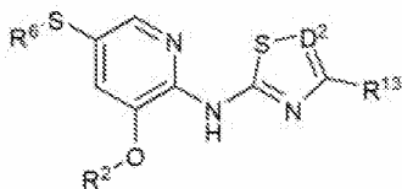
$R^9$  та  $R^{10}$  незалежно являють собою водень, (1-6C)алкіл або  $CH_2OH$ .

В деяких варіантах Формули Ia,  $R^2$  являє собою  $hetAr^1$ .

В деяких варіантах Формули Ia,  $R^2$  являє собою  $hetAr^2$ .

В деяких варіантах Формули Ia,  $R^2$  являє собою  $hetAr^3$ .

- В деяких варіантах Формули Ia,  $R^3$  являє собою Cl.  
 В деяких варіантах Формули Ia,  $R^3$  являє собою Br.  
 В деяких варіантах Формули Ia,  $R^3$  являє собою  $CF_3$ .  
 В деяких варіантах Формули Ia,  $R^3$  являє собою арил.  
 В деяких варіантах Формули Ia,  $R^3$  являє собою  $hetAr^a$ .  
 В деяких варіантах Формули Ia,  $R^3$  являє собою  $SR^6$ .  
 В деяких варіантах Формули Ia,  $R^3$  являє собою  $OR^6$ .  
 Сполуки Формули I також включають сполуки Формули Ib



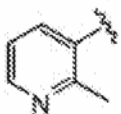
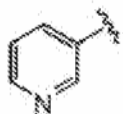
Ib

10

- та їх солі, де:  
 $R^{13}$  являє собою 1,2-дигідроксиетил;  
 $D^2$  являє собою N або CH;  
 $R^2$  являє собою феніл, піридил або піразоліл, кожен з яких необов'язково заміщений однією або більше (1–6C)алкільних груп; та  
 $R^6$  являє собою феніл, піридил або (1–6C алкіл)ОН, де вказані феніл та піридил необов'язково заміщені однією або більше (1–6C)алкільних груп.  
 Було виявлено, що деякі сполуки Формули Ib володіють покращеними фармакокінетичними властивостями. Наприклад, виявлено, що деякі сполуки Формули Ib демонструють збільшену біодоступність при пероральному введенні, збільшений системний контакт (тобто, збільшені рівні в крові з перебігом часу) та/або знижений кліренс. Крім того, виявлено підвищену водорозчинність деяких сполук Формули Ib.  
 В деяких варіантах Формули Ib,  $R^{13}$  являє собою (S)-1,2-дигідроксиетил.  
 В деяких варіантах Формули Ib,  $R^{13}$  являє собою (R)-1,2-дигідроксиетил.  
 В деяких варіантах Формули Ib,  $D^2$  являє собою N.  
 В деяких варіантах Формули Ib,  $D^2$  являє собою CH.  
 В деяких варіантах Формули Ib,  $R^2$  являє собою феніл.  
 В деяких варіантах Формули Ib,  $R^2$  являє собою піридил. В деяких варіантах піридилна група заміщена однією або більше (1–6C)алкільних груп, наприклад, однією або більше метильних груп, наприклад, однією метильною групою. В конкретних варіантах Формули Ib,  $R^2$  вибраний із структур:

25

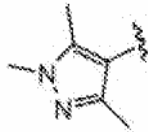
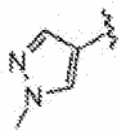
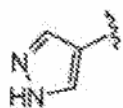
30



35

- В деяких варіантах Формули Ib,  $R^2$  являє собою піразоліл, необов'язково заміщений однією або більше (1–6C)алкільних груп. В деяких варіантах  $R^2$  являє собою 1H-піразоліл. В конкретних варіантах,  $R^2$  являє собою 1H-піразол-4-іл. В деяких варіантах піразолільна група заміщена однією або більше (1–3C)алкільних груп, наприклад, однією або більше метильних груп. В конкретних варіантах Формули Ib,  $R^2$  вибраний із структур:

40



В деяких варіантах Формули Ib,  $R^6$  являє собою феніл.

В деяких варіантах Формули Ib,  $R^6$  являє собою піридил. В деяких варіантах  $R^6$  являє собою 3-піридил. В деяких варіантах піридил заміщений (1-6C)алкільною групою, наприклад, метильною групою. Конкретні значення  $R^6$  включають пірид-3-ил та 2-метилпірид-3-ил.

В деяких варіантах Формули Ib,  $R^6$  являє собою (1-3C алкіл)ОН. Конкретне значення являє собою  $-CH_2CH_2OH$ .

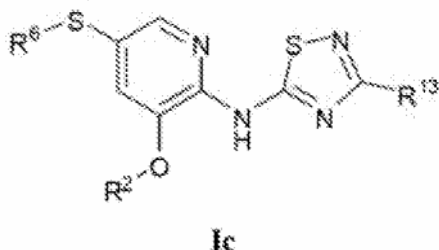
В конкретному варіанті Формули Ib:

$D^2$  являє собою N;

$R^2$  являє собою піридил або піразоліл, кожен з яких необов'язково заміщений однією або більше метильних груп; та

$R^3$  являє собою піридил, необов'язково заміщений однією або більше метильних груп.

Формула I також включає сполуку загальної Формули Ic:



або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

$R^{13}$  являє собою дигідроки(2-6C)алкіл або метокси(дигідроки(3-6C)алкіл);

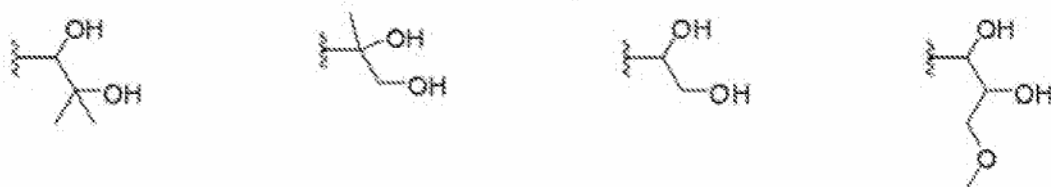
$R^2$  являє собою піридилне або піразолільне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене однією або більше груп, незалежно вибраних з (1-6C)алкіл; та

$R^6$  являє собою (1-3C алкокси)(1-6C алкіл)-, циклопропіл(1-6 C алкіл)- або піридил, необов'язково заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з (1-6C алкіл).

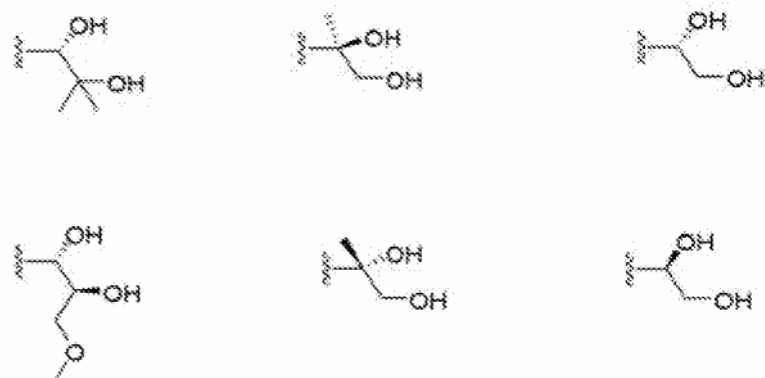
В одному з варіантів Формули Ic,  $R^{13}$  являє собою дигідроки(2-4C)алкіл або метокси(дигідроки(3-4C)алкіл).

В одному з варіантів Формули Ic,  $R^{13}$  являє собою 1,2-дигідроки(2-4C алкіл) або метокси(1,2-дигідроки(3-4C)алкіл), такий як 3-метокси-1,2-дигідроки(3-4C алкіл). В одному з варіантів Формули Ic, альфа-атом вуглецю групи  $R^{13}$  знаходиться в S конфігурації. В іншому варіанті альфа-атом вуглецю групи  $R^{13}$  знаходиться в R конфігурації.

В одному з варіантів Формули Ic,  $R^{13}$  вибраний із структур:

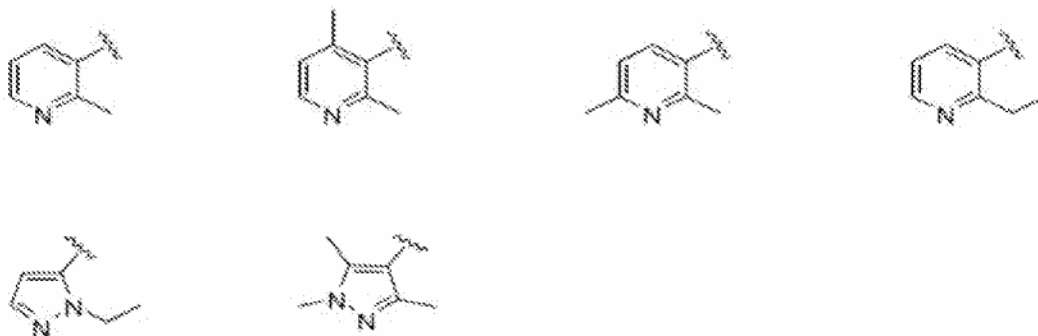


Конкретні значення  $R^{13}$  для Формули Ic можуть бути представлені структурами:



В деяких варіантах Формули Ic,  $R^2$  являє собою пірид-3-ил, піразол-4-іл або піразол-5-іл, кожен з яких необов'язково заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з (1–6C алкіл), наприклад, однією або більше груп, незалежно вибраних з метилу та етилу. Конкретні значення  $R^2$  включають структури:

5



В одному з варіантів Формули Ic,  $R^6$  являє собою (1–3C алкокси)(1–6C алкіл). В одному з варіантів  $R^6$  являє собою  $CH_3O-(2-3C алкіл)-$ . Конкретні значення  $R^6$  для Формули Ic включають структури:

10



В одному з варіантів Формули Ic, R являє собою циклопропіл(1–6 C алкіл)-. В конкретному варіанті,  $R^6$  являє собою циклопропілметил.

15

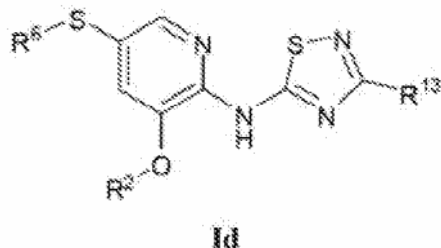
В одному з варіантів Формули Ic,  $R^6$  являє собою піридил, необов'язково заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з (1–6C алкіл). В одному з варіантів  $R^6$  являє собою піридил-2-іл, необов'язково заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з (1- 6C алкіл), наприклад, однією або більше груп, незалежно вибраних з метилу або етилу. Конкретні значення  $R^6$  Формули Ic включають структури:

20



Формула I також включає сполуку загальної Формули Id:

25



або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

$R^{13}$  являє собою 1,2-дигідрокси(2-6C)алкіл або метокси(1,2-дигідрокси(3-6C)алкіл);

30

$R^2$  являє собою пірид-3-ил, піразол-4-іл або піразол-5-іл, кожен з яких необов'язково заміщений однією або більше груп, незалежно вибраних з (1–6C)алкіл; та

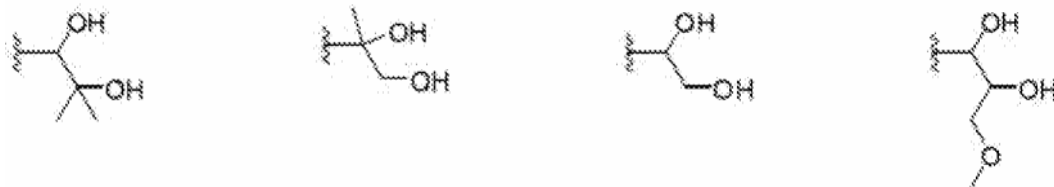
$R^6$  являє собою метокси(2-3C алкіл), циклопропілметил або піридил-2-іл, необов'язково заміщений (1–6C алкіл).

В одному з варіантів Формули Id, альфа-атом вуглецю групи  $R^{13}$  знаходиться в S конфігурації. В іншому варіанті альфа-атом вуглецю групи  $R^{13}$  знаходиться в R конфігурації.

35

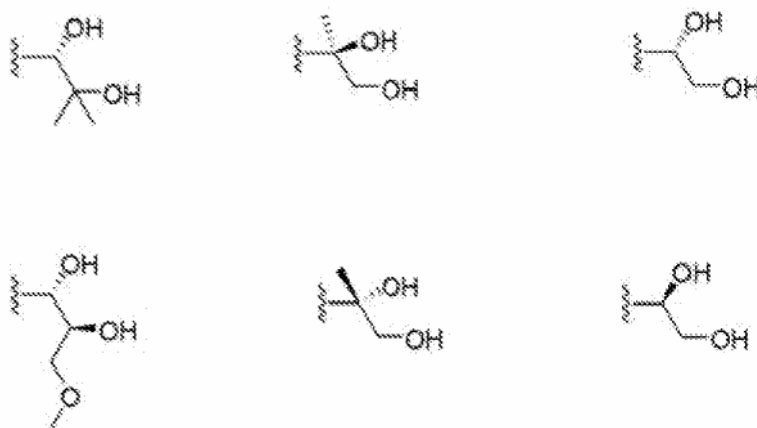
В одному з варіантів Формули Id,  $R^{13}$  являє собою 1,2-дигідроокси(2-4C)алкіл або метокси(1,2-дигідроокси(3-4C)алкіл), такий як 3-метокси-1,2-дигідроокси(3-4C алкіл).

В одному з варіантів Формули Id,  $R^{13}$  вибраний із структур:



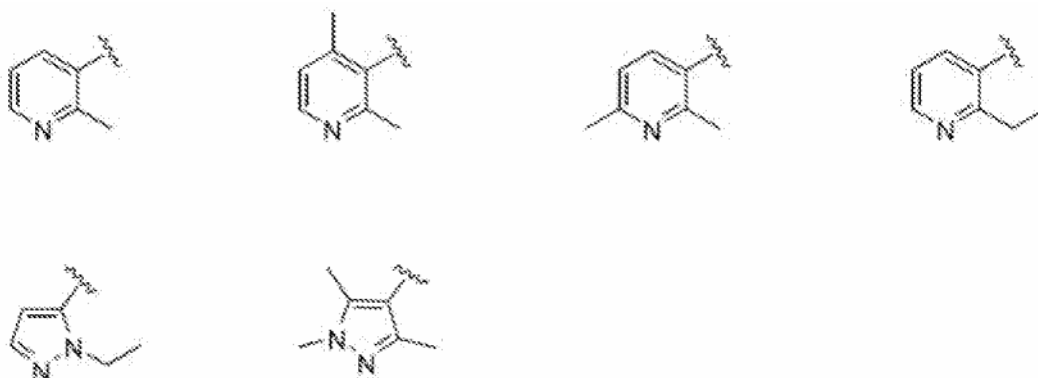
5

Конкретні значення  $R^{13}$  для Формули Id можуть бути представлені структурами:



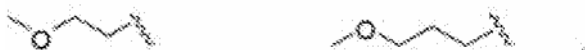
10

В деяких варіантах Формули Id,  $R^2$  необов'язково заміщений 1–3 групами, незалежно вибраними з (1–6C алкіл), наприклад, 1–3 групами, незалежно вибраними з метилу та етилу. Конкретні значення  $R^2$  включають структури:



15

В конкретному варіанті Формули Id,  $R^6$  являє собою метокси(2-3C алкіл). Конкретні значення включають структури:

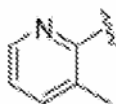


20

В деяких варіантах Формули Id, R являє собою циклопропілметил.

В деяких варіантах Формули Id,  $R^6$  являє собою піридил-2-іл, необов'язково заміщений з (1–6C алкіл), наприклад метил або етил. Конкретні значення  $R^6$  Формули Id включають структури:

25



Було виявлено, що сполуки Формул Іс і Іd володіють особливо несподіваними і бажаними властивостями. Наприклад, сполуки демонструють достатню розчинність, в тому числі при низьких значеннях рН, для дозозалежної фармакокінетики. Сполуки Формул Іс і Іd також демонструють кращу активність в присутності білків плазми (тобто, в присутності 4% сироваткового альбуміну людини) при дослідженні їх у випробуванні, описаному в Прикладі А.

Сполуки Формул Іс і Іd також демонструють несподівано низький кліренс шляхом реакцій кон'югації. Основний перебіг кліренсу сполук Формул Іс і Іd відбувається через окиснення в печінці фрагмента 5-SR<sup>6</sup>, але не через кон'югацію та/або окиснення діольного фрагмента. Така властивість зменшує ймовірність насичення механізму кліренсу; дозволяє високу передбачуваність рівнів в крові активної сполуки і сприяє дозозалежній фармакокінетиці.

Крім того, сполуки Формул Іс і Іd несподівано демонструють високе значення АUC (площа під кривою «концентрація лікарського засобу в плазмі-час» після перорального введення низької дози), що приводить до більшої кількості сполуки, доступної для зв'язування з ферментом глюкокіназою. Разом з лінійною і дозозалежною фармакокінетикою, це дозволяє забезпечити терапевтичні концентрації сполуки прогнозованим чином форми.

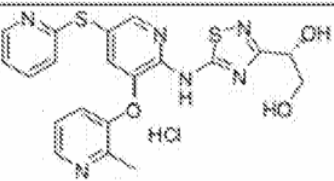
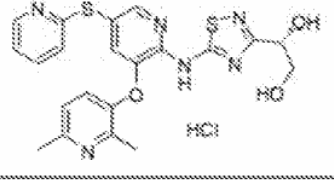
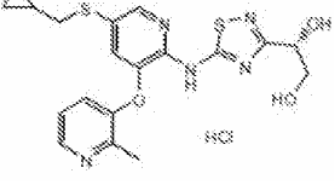
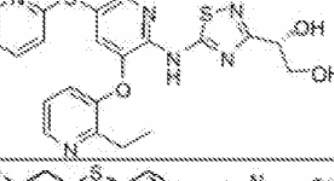
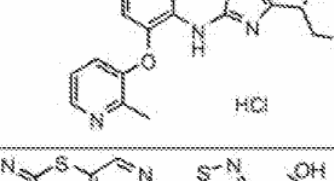
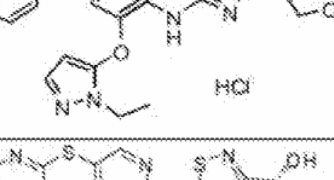
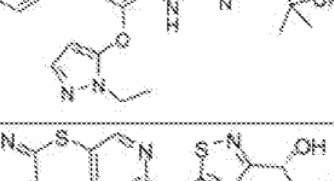
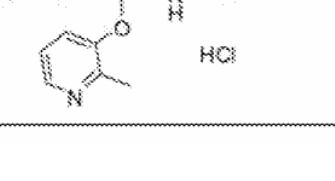
Пропорційність дозі і високий ступінь системного контакту для сполук Формул Іс і Іd забезпечують фармакокінетичні параметри, які не змінюватимуться при введенні різних доз, або якщо лікарський засіб вводять різними способами, або як одинарні або багаторазові дози. В результаті, існує менша ймовірність передозування для хворого, якщо дози збільшуються поступово. Крім того, нижчі дози будуть необхідними для досягнення терапевтичної ефективності.

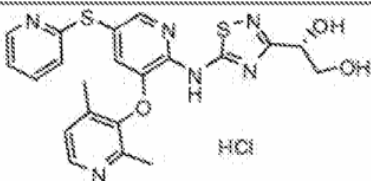
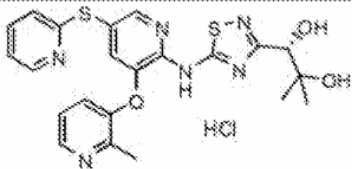
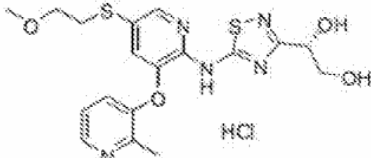
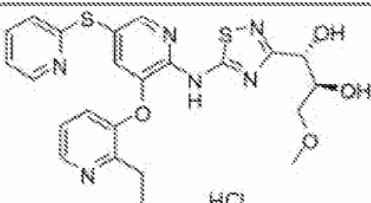
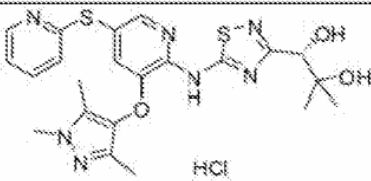
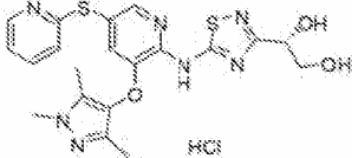
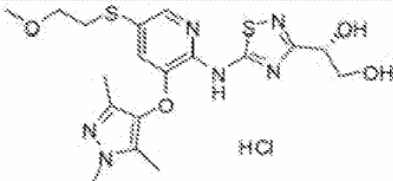
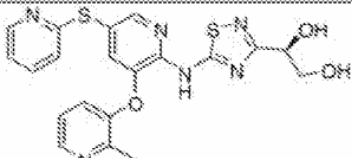
І навпаки, біодоступність при пероральному введенні лікарських засобів, яким властива нелінійність, може зменшуватися з декількох можливих причин, в тому числі концентрації лікарського засобу, що наближається до ліміту розчинності лікарського засобу в шлунково-кишковому тракті, або здатної до насичення системи переносу для абсорбції або збільшеної біодоступності при пероральному введенні за рахунок метаболізму, що насичується при високих концентраціях.

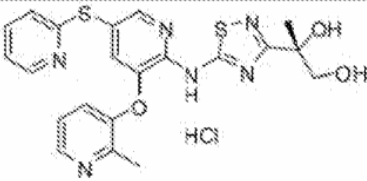
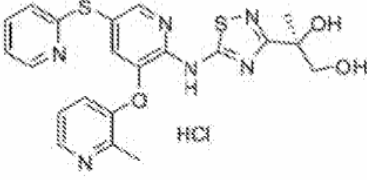
Конкретні приклади сполук Формул Іс і Іd наведені являють собою в табл. 1, яка також містить відносні значення АUC при пероральному введенні (в дозі 10 мг/кг), за даними аналізу, описаного в Прикладі В. Було виявлено, що сполуки в табл. 1 демонструють значення EC50 менше 1 мкМ при дослідженні в середовищі, що містить 4% сироваткового альбуміну людини (САЛ, HSA) у відповідності до аналізу, описаного в Прикладі А.

Конкретні приклади сполук Формул Іс і Іd наведені являють собою в табл. 1, яка також містить відносні значення АUC при пероральному введенні (в дозі 10 мг/кг), за даними аналізу, описаного в Прикладі В. Було виявлено, що сполуки в табл. 1 демонструють значення EC50 менше 1 мкМ при дослідженні в середовищі, що містить 4% сироваткового альбуміну людини (САЛ, HSA) у відповідності до аналізу, описаного в Прикладі А.

Таблица 1

Приклад №	Структура	Показник АУС*
134		+++
135		++
136		+++
137		++
138		+
139		++++
140		++++
141		+

142	 HCl	+
143	 HCl	++++
144	 HCl	++
145	 HCl	++
146	 HCl	+++
147	 HCl	+
148	 HCl	+
149	 HCl	++

150		+++
151		++++

\* Показник:

- + AUC = 1–5 мкг \* год/мл  
 ++ AUC = 5–10 мкг \* год/мл  
 +++ AUC = 10–20 мкг \* год/мл  
 ++++ AUC = > 20 мкг \* год/мл

Передбачається, що деякі сполуки у відповідності до винаходу можуть містити один або більше центрів асиметрії і, таким чином, можуть бути одержані та виділені у вигляді суміші ізомерів, такої як рацемічна суміш, або в енантімерно чистій формі.

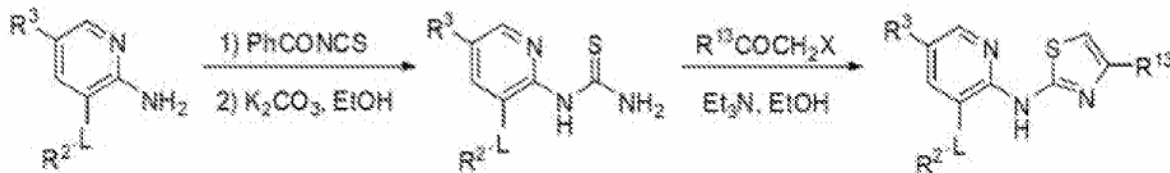
Додатково передбачається, що сполуки Формули I або їх солі можуть бути виділені у формі сольватів, і відповідно, що будь-який такий сольват знаходиться в межах контексту даного винаходу.

Сполуки Формули I включають їх фармацевтично прийнятні солі вказаних. Крім того, сполуки Формули I також включають інші солі таких сполук, що не обов'язково є фармацевтично прийнятними солями, і які можуть бути придатними як проміжні сполуки для одержання та/або очищення сполук Формули I та/або для розділення енантіомерів сполук Формули I.

Сполуки за даним винаходом можуть бути синтезовані шляхами синтезу, що включають способи, аналогічні добре відомим з рівня техніки в галузі хімії, особливо в світлі опису, що міститься в даній заявці. Початкові матеріали загалом доступні з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) або можуть бути легко одержані, з використанням способи, добре відомих фахівцям в даній галузі (наприклад, одержані за способами, загалом описаними в Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.) або Beilstein Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, в тому числі додатки).

З метою ілюстрації, на Схемах A-S показано загальні способи одержання сполук за даним винаходом, а також ключових проміжних сполук. Більш детальний опис окремих стадій реакції див. у розділі «Приклади» нижче.

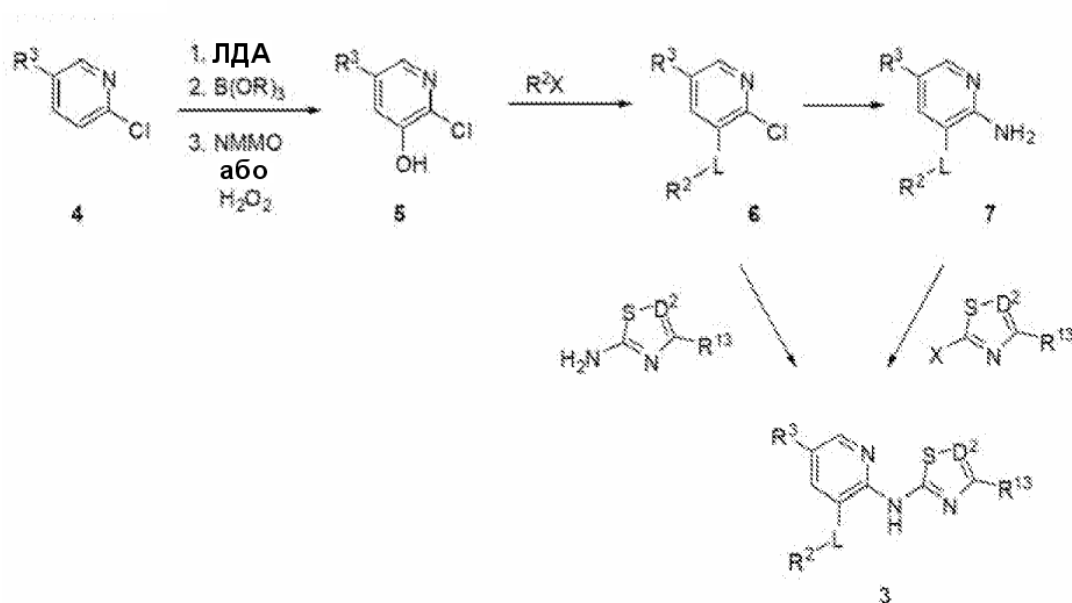
Схема A



На Схемі A показано спосіб одержання сполук (3A) Формули I. Для одержання сполуки (3A), 2-аміногетероцикл (1) реагує з бензоїлізотіоціанатом, з утворенням проміжної сполуки бензоїлтіосечовини, яку гідролізують до тіосечовини (2) з використанням основи, такої як, не обмежуючись ними, калію карбонат в придатному розчиннику, наприклад, не обмежуючись ним, в етанолі. Альтернативно, аміногетероцикл (1) може бути оброблений неорганічним або амонієвим ізотіоціанатом, наприклад, за методикою Меклера, в присутності кислоти, з

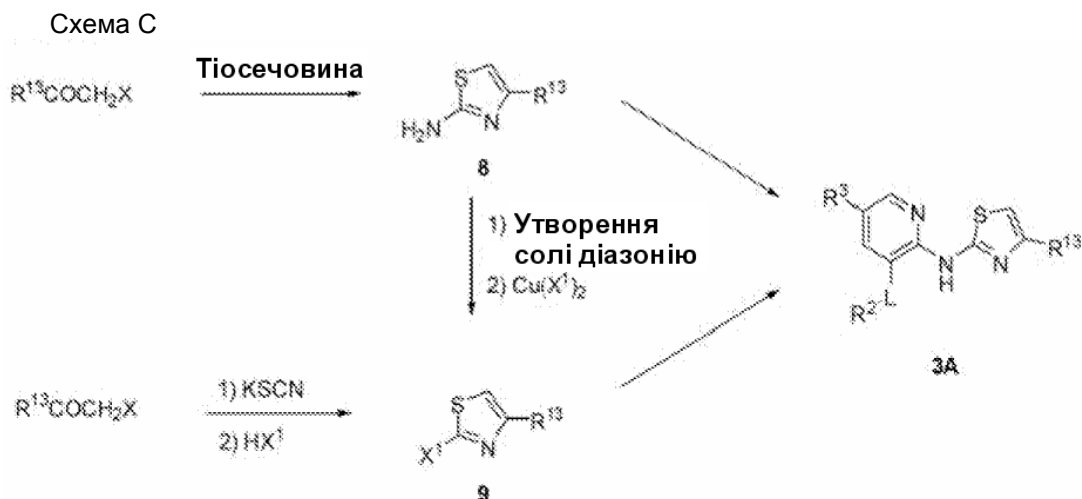
одержанням тіосечовини (2) в одну стадію. Обробка тіосечовини (2)  $\alpha$ -галогенкетонем  $R^{13}COCH_2X$ , де  $X = OTs, Cl, Br, I$ , або  $NR^3$  (де  $R = C_1-C_6$  алкіл), в придатній основі, такий як триетиламін, основа Ханіга, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ, DBU), карбонат лужного металу, натрію гідроксид, тощо, і придатному розчиннику, такому як етанол, дає тіазол (3A).  
 5 Якщо бажаний  $\alpha$ -галогенкетон  $R^{13}COCH_2X$  відсутній на ринку, він може бути одержаний різними способами, відомими фахівцям в даній галузі. Приклади включають, не обмежуючись ними, бромовання комерційних або синтезованих простим способом метилкетонів (Tetrahedron (1970) 5611-5615; Organic Synthesis (1946) 13-15; Tetrahedron (1990) 2943-2964), обробка діазометаном хлорангідридів карбонових кислот, окиснення 1-хлор-2-алканолів, бромовання  
 10 силіл-єнольних ефірів або галогенування  $\beta$ -кетоестерів, з наступним декарбоксилюванням. Після утворення тіазолу (3A), захисні групи, якщо вони присутні, можуть бути видалені.

Схема В

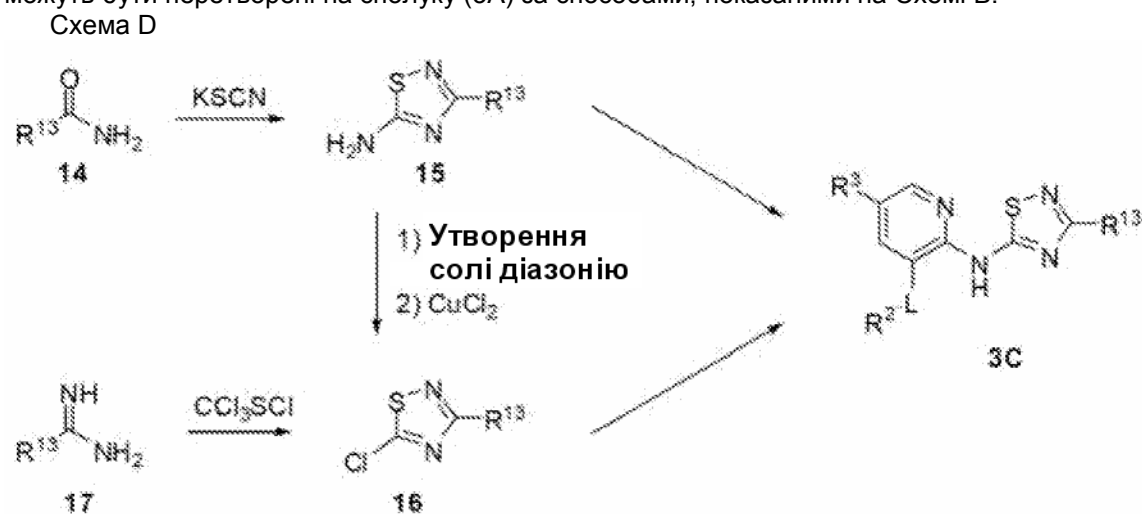


На Схемі В показано альтернативний спосіб одержання сполуки Формули I. У відповідності до Схеми В, гідроксильований гетероарилгалогенід (S) (якщо він відсутній на ринку) може бути одержаний з гетероарилгалогеніду (4): 1) введенням металу в орто-положення за допомогою літію діізопропіламіду або іншої придатної основи; 2) перетворенням аніону на боронат за допомогою реакції з  $B(OR)_3$ ; і 3) окиснення боронату за допомогою придатного окиснювача, такого як оксид N-метилморфоліну або пероксид водню. Сполуки для введення металу в орто-положення можуть також бути погашені (тетраметиленсульфоксид,  $TMSO$ )<sub>2</sub>, для одержання гідроксильованого (5) безпосередньо при обробці кислотою. Гідроксильована гетероароматична сполука (5) може бути алкільована за допомогою  $R^2X$  в присутності основи, такої як, не обмежуючись ними, карбонат цезію або гідрид натрію, в придатному розчиннику, такому як, не обмежуючись ними, ДМФА, для одержання сполуки (6). Сполука (6) може бути перетворена на сполуку (7) способом Hartwig et al. (аналогічний приклад такого перетворення див. у Organic Letters (2001) 2729-2732), або обробкою каталізатором на базі Pd і безофеноніміном, або нагріванням в присутності аміаку (або  $NH_2PG$ , де PG — захисна група).

Сполука (7) може бути перетворена на сполуку (3) Формули I реакцією з галогензаміщеним тіазолом або галогензаміщеним тіадіазолом в присутності основного каталізатора або металевого (наприклад, на базі міді або паладію) каталізатора. Альтернативно, сполука (6) може бути перетворена безпосередньо на сполуку (3) Формули I обробкою аміно-заміщеним тіазолом або аміно-заміщеним тіадіазолом шляхом основного каталізу або за допомогою каталізатора на базі міді або паладію; тобто, за реакцією Бухвальда. Після утворення сполуки (3) захисні групи, якщо вони присутні, можуть бути видалені.

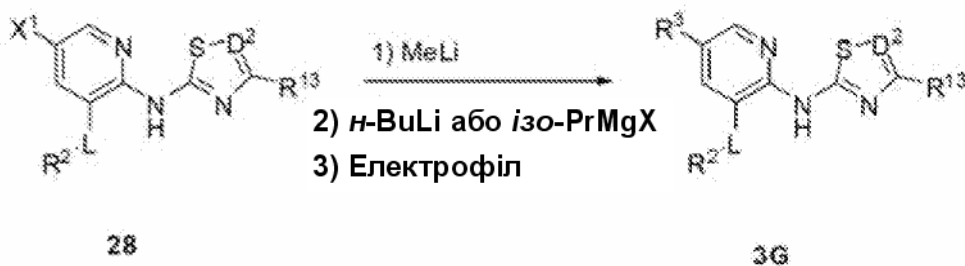


На Схемі С показано спосіб одержання проміжних сполук 2-амінотіазолу і 2-галогентіазолу (8) і (9), відповідно, придатних для використання з метою одержання сполук Формули I, як показано на Схемі В. У відповідності до Схеми С,  $\alpha$ -галогенкетон  $R^{13}COCH_2X$  може бути оброблений тиосечовиною в присутності придатної основи, такої як калію карбонат або триетиламін, у відповідному розчиннику, такому як ДМФА або етанол, для одержання амініотіазолу (8). Амініотіазол (8) може бути перетворений на проміжну сполуку — сіль діazonію — численними способами, в тому числі, не обмежуючись ними, обробкою нітритом натрію в кислоті або ізобутилнітритом. Обробка солі діazonію *in situ*  $Cu(X^1)_2$  ( $X^1 = Cl$  або  $Br$ ) або  $HBr$  дає відповідний 2-галогентіазол (9). Альтернативно, при застосуванні способу синтезу Ханша (Hantzsch),  $\alpha$ -галогенкетон  $R^{13}COCH_2X$  може бути оброблений спочатку  $KSCN$ , і потім  $HX$ , де  $X$  являє собою  $Cl$  або  $Br$ , для утворення 2-галогентіазолу (9). Сполуки 2-галогентіазолу (8) і (9) можуть бути перетворені на сполуку (3A) за способами, показаними на Схемі В.



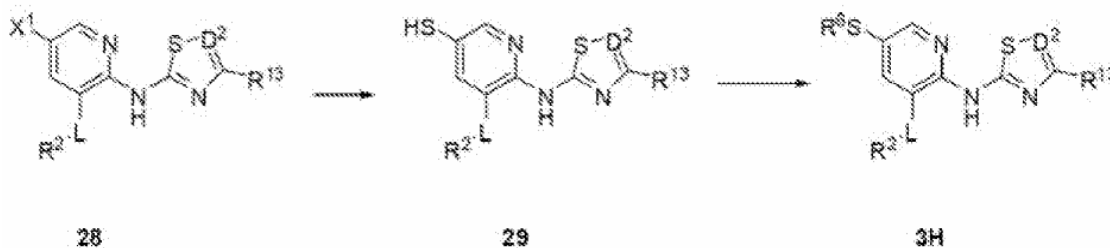
На Схемі D показано спосіб одержання проміжних сполук 5-аміно-1,2,4-тіадіазолу і 5-хлор-1,2,4-тіадіазолу (15) і (16), відповідно, які придатні для використання з метою одержання сполук Формули I, як показано на Схемі В. У відповідності до Схеми D, первинний амід (14) може бути перетворений на 5-аміно-1,2,4-тіадіазол (15) нагріванням з  $KSCN$  у відповідному розчиннику, такому як метанол або етанол (Adv. Heterocycl. Chem., (1982) 32, 28S). Утворення солі діazonію сполуки (15), з наступним обробкою солі діazonію *in situ*  $CuCl_2$  дає відповідний 5-хлор-1,2,4-тіадіазол (16). Відповідне бромоване похідне може також бути синтезоване шляхом використання  $CuBr_2$ . Альтернативно, реакція амідину (17) з перхлорметилмеркаптаном дає 5-хлор-1,2,4-тіадіазол (16) (Bioorg. Med. Chem., (2003) 11, 5529-5537). Проміжні сполуки (15) і (16) можуть бути перетворені на сполуку (3C) Формули I за допомогою способів, показаних на Схемі В.

Схема Е



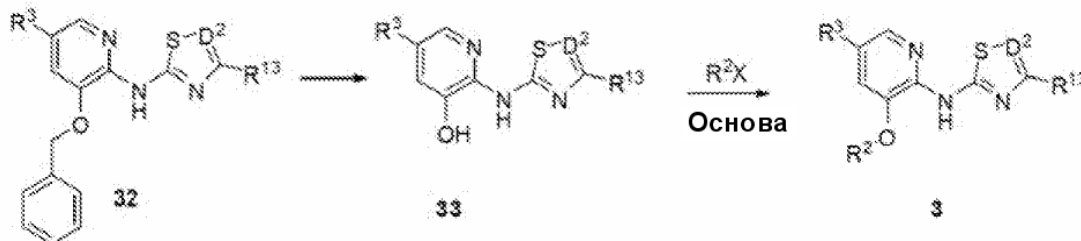
На Схемі Е показано альтернативний спосіб одержання сполуки (3G) Формули І. У відповідності до Схеми Е, галогензаміщений гетероцикл (28) (одержаний за способом із Схеми А або В), де  $X^1$  являє собою Cl, Br або I, спочатку обробляють відповідною кількістю розчину метиллітію для видалення протону(ів), що піддаються обміну, а потім здійснюють трансметалування з використанням алкіллітієвого реактиву, такого як *n*-BuLi, втор-бутил або трет-бутиллітій, або реактив Грін'єра, такий як *ізо*-PrMg-галогенід. Одержаний аніон далі гасять електрофілом для одержання сполуки (3G). Після утворення сполуки (3G), захисні групи, якщо вони присутні, можуть бути видалені.

Схема F



На Схемі F показано спосіб одержання сполук (3H) Формули І з галогензаміщеного гетероциклу (28). У відповідності до Схеми F, галогензаміщений гетероцикл (28), одержаний за способом із Схеми А або В, може бути перетворений на тиол (29) за однією з декількох методик. У відповідності до одного із способів, галогензаміщений гетероцикл (28) спочатку обробляють відповідною кількістю розчину метиллітію для видалення протону(ів), що піддається обміну, а потім здійснюють трансметалування з використанням алкіллітієвого реактиву, такого як *n*-BuLi, втор-бутиллітій або трет-бутиллітій, або реактив Грін'єра, такий як *ізо*-PrMg-галогенід. Одержаний аніон гасять елементарною сіркою або біс(триметилсиліл)пероксидом для утворення відповідної меркаптозаміщеної сполуки (29). Альтернативно, галогенід (28) може бути перетворений в опосередкованих Pd умовах на тиол (29) з використанням калію триізопропілсилантіоляту (Tetrahedron Letters (1994) 3225-3226). Тиол може реагувати з різноманітними електрофілами, з використанням стандартних умов реакції, для одержання відповідного ефіру (3H) Формули І. Придатний електрофіл включає, не обмежуючись ними, активовані гетероарилгалогеніди, такі як, не обмежуючись ними, 2-фторціанобензол, 4-фторціанобензол, 2-фторнітробензол, 4-фторнітробензол, 2-хлор-4-нітропіридин, 2-галогенпіридин, 2-галогенпіримідин, 4-галогенпіримідин, арилгалогеніди і гетероарилгалогеніди. Після утворення сполуки (3H), захисні групи, якщо вони присутні, можуть бути видалені.

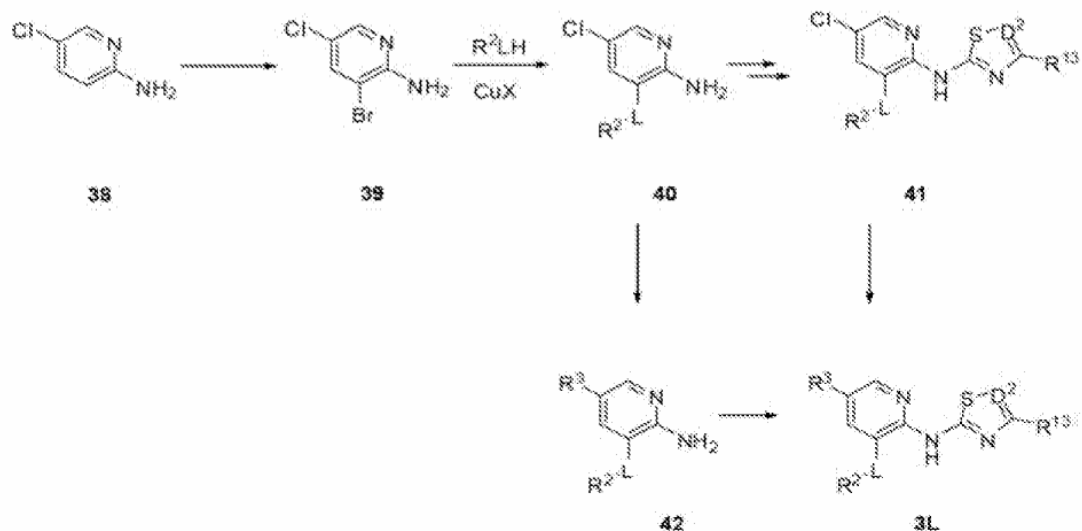
Схема G



На Схемі G показано альтернативний спосіб додавання лінкера  $OR^2$  до ядерного гетероциклу, з одержанням сполуки (3) Формули І. У відповідності до Схеми G, бензиловий ефір

- (32), одержаний за способом із Схеми А або Б, може бути перетворений на гідроксилзаміщений гетероцикл (33), наприклад гідролізом з використанням потужної кислоти (наприклад, 6 н НСІ) або гідрогенізацією (наприклад,  $H_2$  або амонію форміат в присутності металевого каталізатора). Алкілування гідроксильованого гетероциклу (33) за допомогою  $R^2X$ , де  $X$  являє собою F, Cl, Br, I, або  $NR^3$  (де R являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл) в присутності основи, такої як, не обмежуючись ними, карбонат цезію, в придатному розчиннику, такому як, не обмежуючись ними, ДМФА, або в умовах каталізу міддю або паладієм (тобто, реакція Ульмана) дає сполуку (3) Формули I. Після утворення сполуки (3), захисні групи, якщо вони присутні, можуть бути видалені.

Схема Н

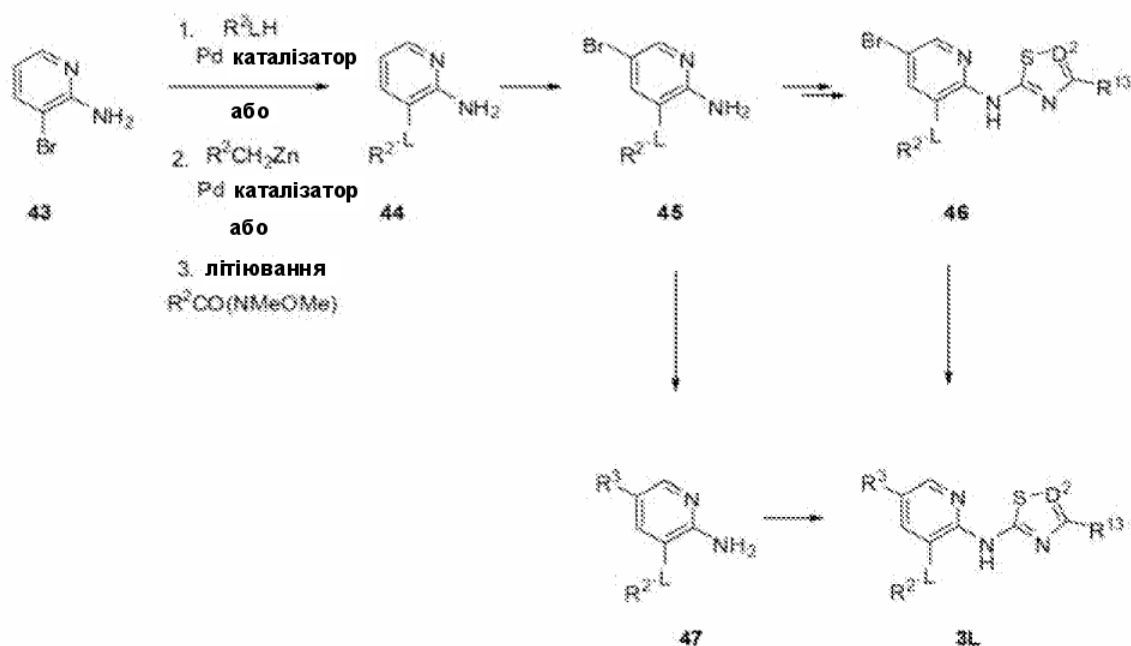


10

- На Схемі Н показано альтернативний спосіб одержання сполуки (3L) Формули I. У відповідності до Схеми Н, 2-амінопіридин (38) регіоселективно бромують з використанням придатного агенту для бромовання, такого як N-бромсукцинімід (NBS) або бром, з одержанням сполуки (39). Бромована сполука може бути перетворена на сполуку (40) реакцією з  $R^2LH$  (де L являє собою O) в присутності придатної основи, такої як карбонат цезію, натрію гідрид або триетиламін, в присутності металевого каталізатора (тобто; CuI або  $Pd_2dba_3$ ) в придатному розчиннику, такому як ДМСО або ДМФА. Хлорований продукт (40) може бути перетворений на сполуку (41) за способом із Схеми А, В або L. Сполука (41) може бути перетворена на 5-заміщену сполуку (3L) Формули I за допомогою способу із Схеми Е або F. Альтернативно, хлорований 2-амінопіридин (40) може бути перетворений на 5-заміщену сполуку (42) за способом із Схеми Е або F, а потім тіадиазолільна або тіадиазолільна група може бути введена в сполуку (42) за способом із Схеми А, В або L з одержанням сполуки (3L). Після утворення сполуки (3L), захисні групи, якщо вони присутні, можуть бути видалені.

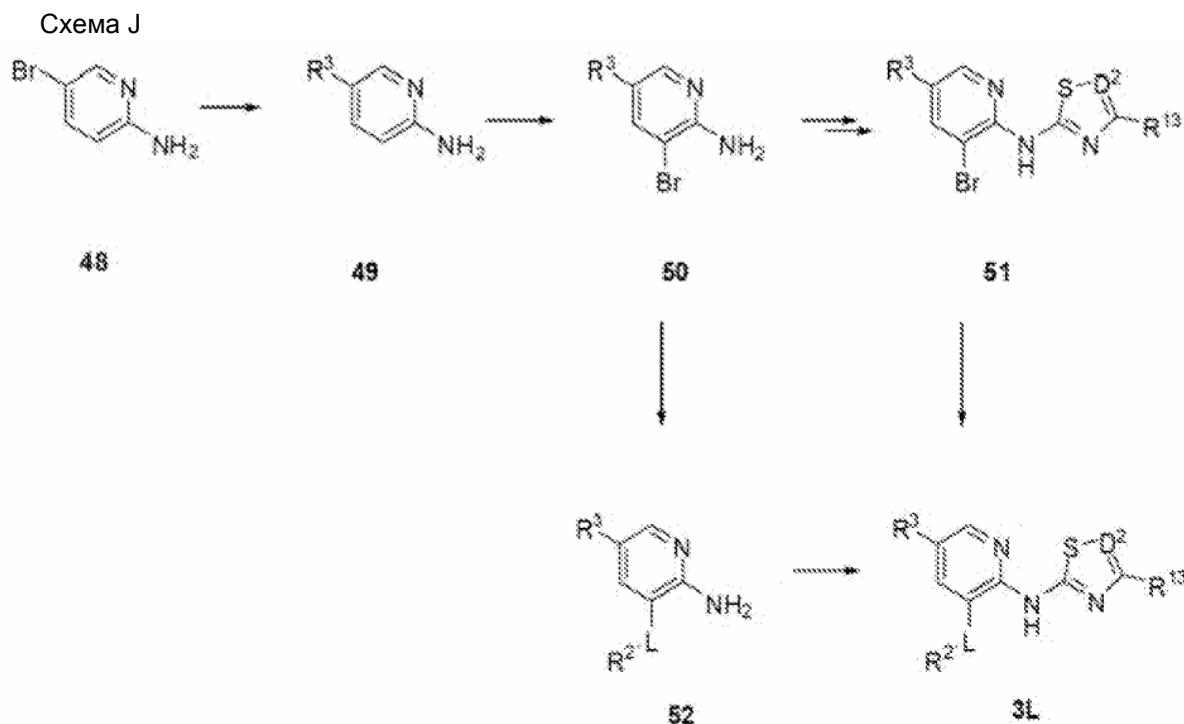
25

Схема I



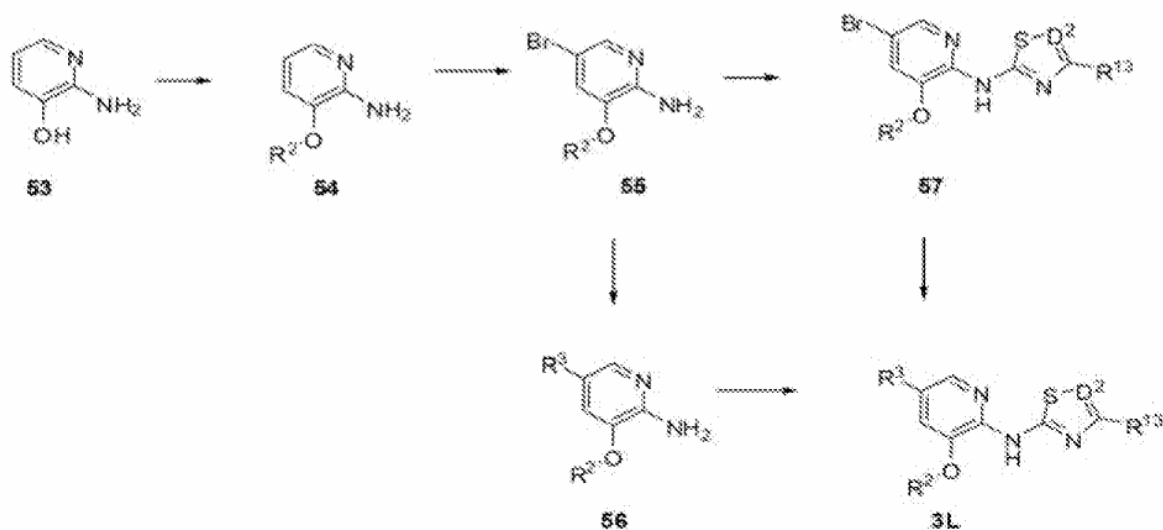
На Схемі I показано альтернативний спосіб одержання сполуки (3L) Формули I. У відповідності до Схеми I, реакція сполуки (43) з  $R^2LH$  (де L являє собою O) в присутності придатної основи, такої як карбонат цезію або гідрид натрію, з металевим каталізатором (тобто,  $Pd_2dba_3$  або CuI) або без нього, в ДМСО або ДМФА, дає сполуки (44), де L являє собою O.

2-Амінопіридин (44) далі регіоселективно бромують з використанням придатного агенту для бромовання, такого як N-бромсукцинімід або бром, з одержанням сполуки (45). Бромований продукт (45) може бути перетворений на сполуку (46) за способом із Схеми А, В або L. Сполука (46) може бути перетворена на 5-заміщені сполуки (3L) Формули I за допомогою способу із Схеми Е або F. Альтернативно, бромований 2-амінопіридин (45) може бути перетворений на 5-заміщену сполуку (47) за способом із Схеми Е або F, а потім тiazолільна або тіадіазолільна група може бути введена в сполуку (47) за способом із Схеми А, В або L, з одержанням сполуки (3L). Після утворення сполуки (3L), захисні групи, якщо вони присутні, можуть бути видалені.



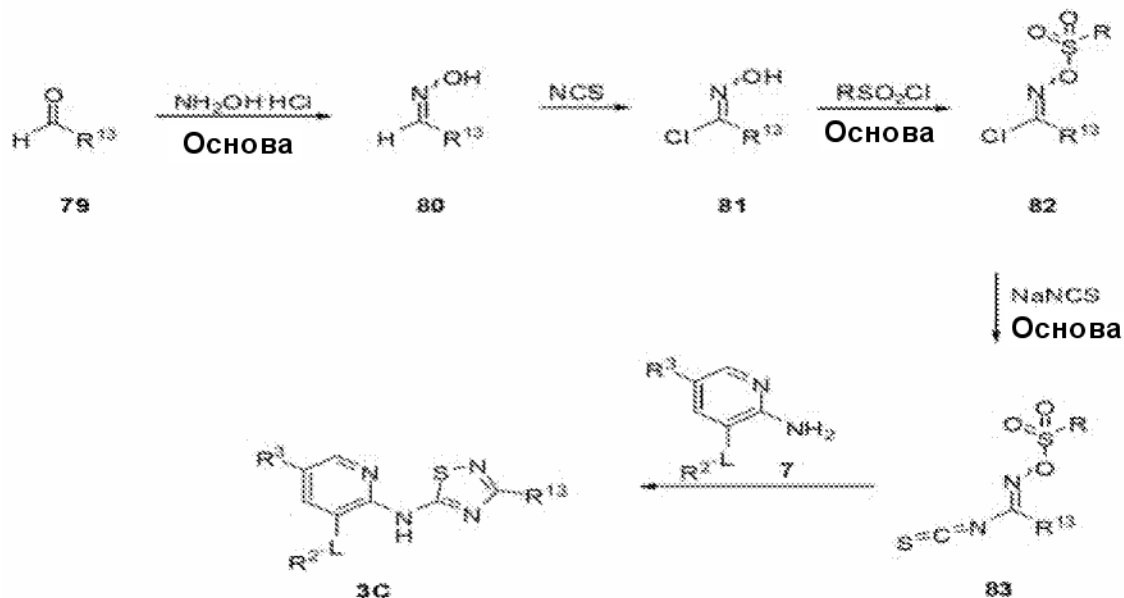
- На Схемі К показано альтернативний спосіб одержання сполуки (3L) Формули І. У відповідності до Схеми К, реакція сполуки (48) (яка у випадку відсутності на ринку може бути одержана з комерційно доступних амінопіридинів шляхом регіоселективного бромовання) в присутності придатної основи, такої як карбонат цезію або гідрид натрію, з металевим катализатором (наприклад,  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  або  $\text{CuI}$ ) або без нього, в ДМСО або ДМФА, дає сполуки (49) за такими способами, як: заміна ipso, з використанням  $\text{R}^6\text{SH}$ ; утворення тіоефіру за Бухвальдом з  $\text{R}^6\text{SH}$ , і т. п., у відповідності до методик, добре відомих в літературі. 2-Амінопіридин (49) далі регіоселективно бромують з використанням придатного бромуючого засобу, такого як N-бромсукцинімід або бром, з одержанням сполуки (50). Бромований продукт (50) може бути перетворений на сполуку (51) за способом із Схеми А, В або J. Сполука (51) може бути перетворена на 5-заміщені сполуки (3L) Формули 1 утворенням ефіру Бухвальда з  $\text{R}^2\text{OH}$ . Альтернативно, бромований 2-амінопіридин (50) може спочатку бути перетворений на сполуку (52) за реакцією Бухвальда, і сполука (52) може бути перетворена на сполуку (3L) за способом із Схеми А, В або J. Після утворення сполуки (3L), захисні групи, якщо вони присутні, можуть бути видалені.

Схема К



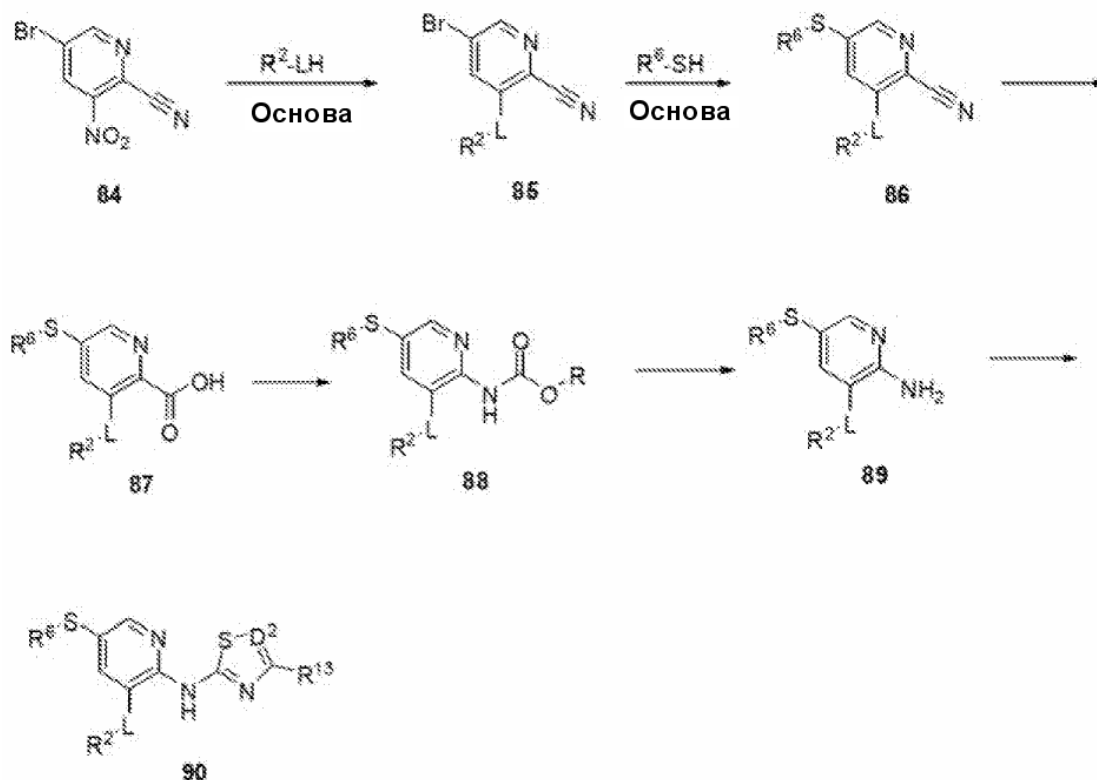
На Схемі L показано альтернативний спосіб одержання сполуки (3L) Формули I. Обробка сполуки (53)  $R^2X$  в присутності придатної основи, такої як карбонат цезію або гідрид натрію, з металевим каталізатором або без нього, дає сполуки 54. Згодом, сполука (54) може бути регіоселективно бромована з одержанням сполуки (55). Ця сполука може бути перетворена на сполуку (56) за способами, описаними на Схемах Е або Ф. Сполуку (56) далі перетворюють на сполуку (3L) за методиками, представленими на Схемах А, В або L. Альтернативно, сполука (55) може бути перетворена на сполуку (57) за методиками, представленими на Схемах, В або L, і далі перетворена на сполуку (3L) за методиками, представленими на Схемах Е або Ф. Після утворення сполуки (3L), захисні групи, якщо вони присутні, можуть бути видалені.

Схема L



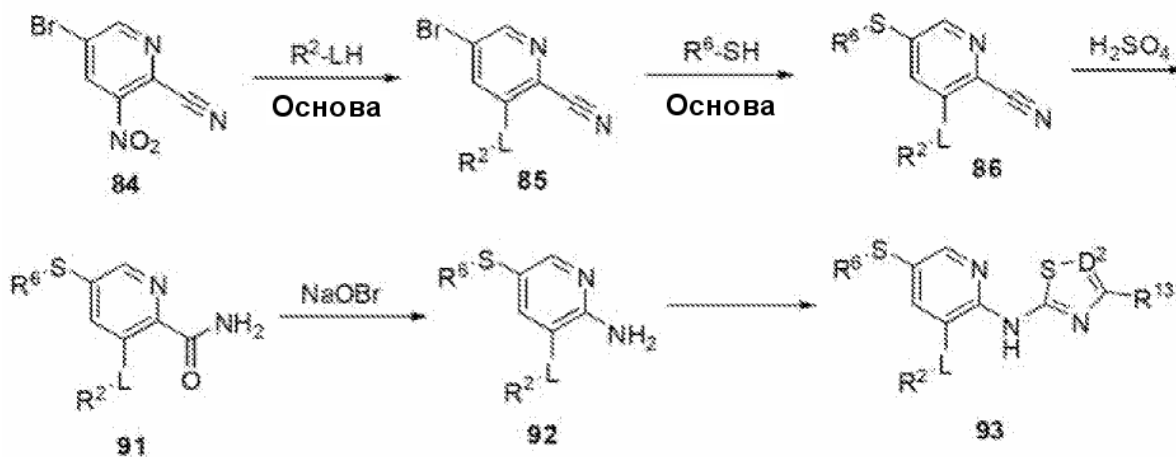
На Схемі L показано альтернативний спосіб одержання сполук формули 3C, де  $D^2$  являє собою N. Утворення оксиму (80) з альдегіду (79) дозволяє хлорування з використанням N-хлорсукциніміду в придатному розчиннику, такому як ДМФА, з утворенням сполуки (81). Сполуку (81) сульфонує з використанням сульфонілхлориду формули  $R^1SO_2Cl$ , де  $R^1$  являє собою  $C_1$ - $C_6$  алкіл (наприклад, метил) або арил, необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_6$  алкілом (наприклад, толіл), в присутності основи, такої як, не обмежуючись ними, триетиламін, з одержанням сполуки (82) (див., наприклад, Gibbons, L., патент США № 3,983,246). Реакція сполуки (82) з сіллю тіоціанату, такою як NaNCS, в придатному розчиннику, такому як ацетонітрил, і в присутності основи, такої як, не обмежуючись ним, піридин, дає активовану проміжну сполуку (83) (див., наприклад, Takeuchi, K., JP 2001081084). Проміжна сполука (83) може реагувати *in situ* з відповідним аміногетероциклом (7) з утворенням сполуки (3C) Формули I. Після утворення сполуки (3C), захисні групи, якщо вони присутні, можуть бути видалені.

Схема М



- На Схемі М показано альтернативний спосіб конструювання сполук Формули І.
- 5 Розпочинаючи з комерційно доступного 2-ціанопіридину (84), селективне нуклеофільне витіснення може бути здійснене з використанням сполук формули  $R^2LH$  і відповідної основи, такої як натрію гідрид, в придатному розчиннику, такому як ДМФА, з одержанням сполуки (85). Додавання другого нуклеофілу формули  $R^6SH$ , в подібних умовах, дає 2-ціанопіридин з введеними функціональними групами (86). Гідроліз нітриту може відбуватися в різноманітних умовах, причому використанням  $NaOH$  у водному етанолі є переважним, з одержанням піколінату (87). Реорганізація Куртіуса (Curtius) в присутності відповідного спирту дає карбамат (88). Карбаматна група може бути видалена, з використанням різних умов, в залежності від спирту, який використовують на попередній стадії, з одержанням 2-амінопіридину (89). Із застосуванням методик, окреслених на Схемах А, В або L, сполука (90) Формули І може бути синтезована із сполуки (89). Після утворення сполуки (90), захисні групи, якщо вони присутні, можуть бути видалені.
- 15

Схема N



- 20 На Схемі N показано інший альтернативний спосіб конструювання сполук Формули І. Розпочинаючи з комерційно доступного 5-бром-3-нітропіколінонітрилу (84), селективне

нуклеофільне заміщення може бути здійснене з використанням сполук формули  $R^2LH$  і відповідної основи, такої як гідрид натрію, в придатному розчиннику, такому як ДМФА, з одержанням сполуки (85). Додавання другого нуклеофілу формули  $R^6SH$ , в подібних умовах, дає 2-ціанопіридин з введеними функціональними групами (86). Гідроліз нітрилу до аміду (91) може відбуватися в стандартних умовах, наприклад, з використанням конц.  $H_2SO_4$ . Реакція Гофмана для перетворення (91) на амінопіридин (92) може відбуватися в стандартних умовах, таких як використання  $NaOBr$ . Із застосуванням методик, окреслених на Схемах А, В або Л, сполука (93) Формули І може бути синтезована із сполуки (92). Після утворення сполуки (93), захисні групи, якщо вони присутні, можуть бути видалені.

Схема О

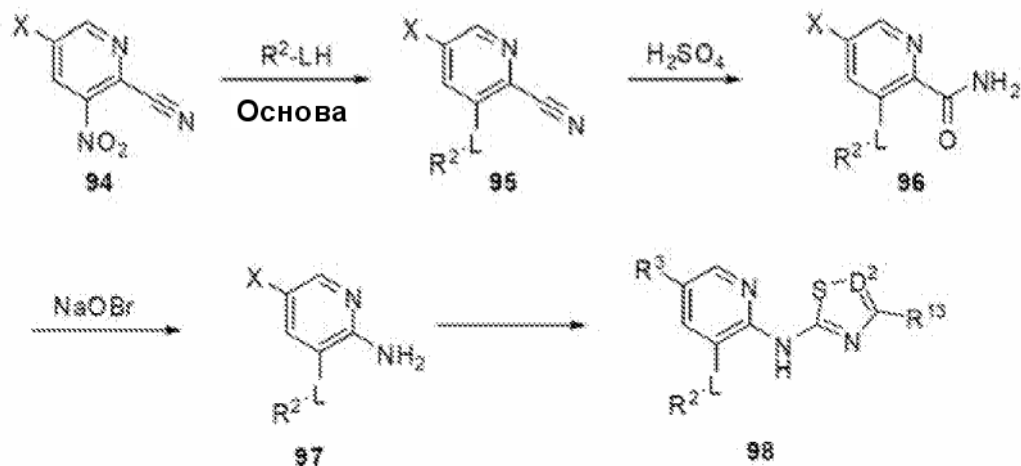
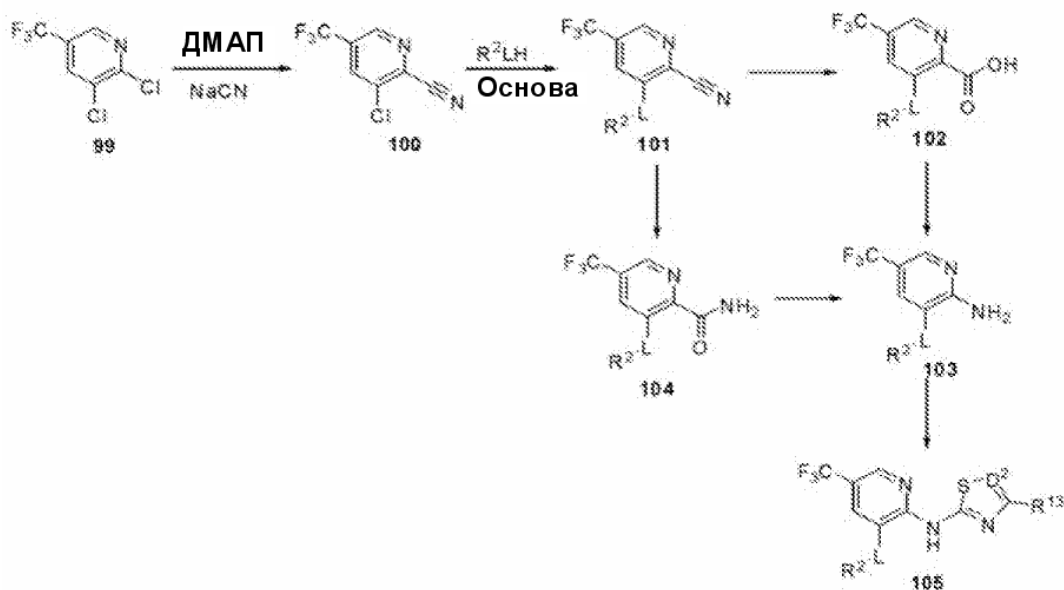
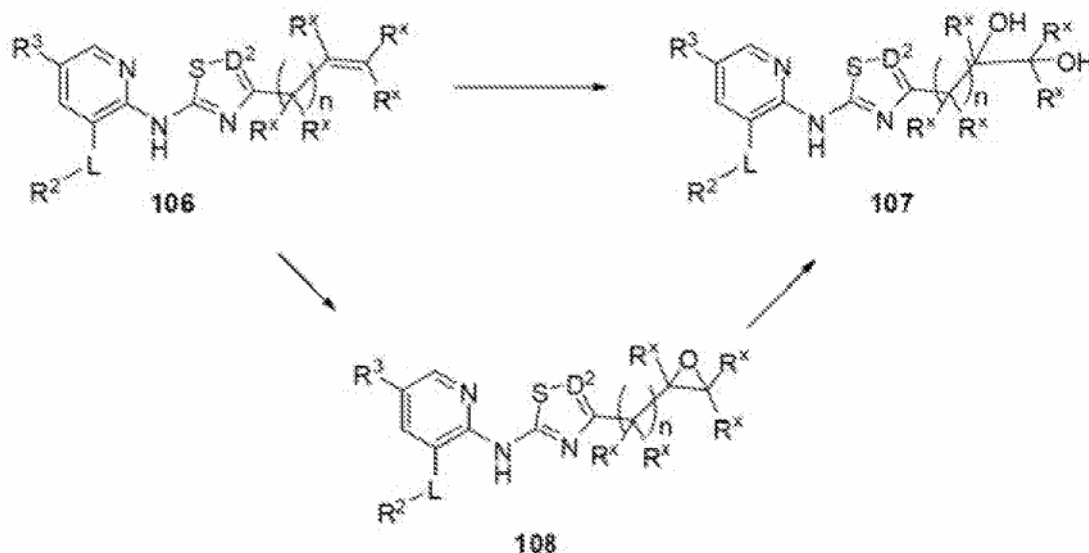


Схема Р



На Схемі Р показано спосіб синтезу сполук Формули I, де  $R^3$  являє собою  $CF_3$  (105). 2,3-Дихлор-5-(трифторметил)піридин (99) реагує з ДМАП, і далі з джерелом ціаніду, таким як NaCN, з утворенням ціанопіридину (100). Нуклеофільне заміщення хлору з використанням сполук формули  $R^3LH$  і відповідної основи, такої як гідрид натрію, в придатному розчиннику, такому як ДМФА, дає сполуки (101). Із застосуванням шляхів, окреслених на Схемах L або М, ціанопіридин (101) може бути перетворений на амінопіридин (103). Із застосуванням методик, окреслених на Схемах А, В або L, сполуки (103) Формули I можуть бути синтезовані із сполук (103). Після утворення сполуки (103), захисні групи, якщо вони присутні, можуть бути видалені.

Схема Q

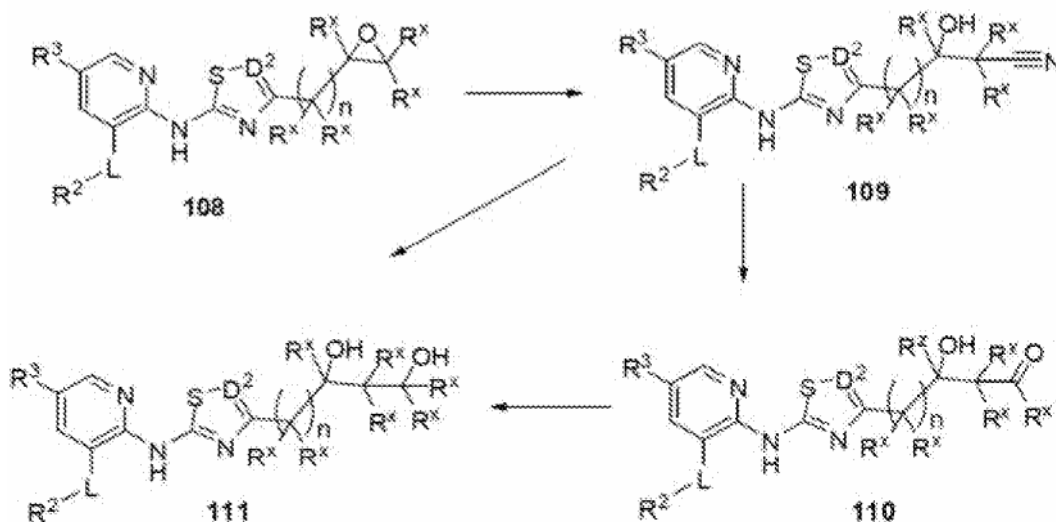


10

На Схемі Q показано спосіб синтезу сполук Формули I, де  $n = 0-2$ , і кожен з  $R^x$  незалежно вибраний з водню або (1-2C)алкільної групи. «Підвішений» алкен в сполуці (106), яка може бути синтезована за способами із Схем А, В або L, може бути дигідроксильований в різноманітних умовах, таких як, не обмежуючись ними, обробка сполук (106) окиснювальним засобом, таким як  $OsO_4$ , з утворенням діолу (107). Альтернативно, сполука (107) може бути одержана в хіральній формі шляхом використання реактивів або наборів, таких як, не обмежуючись ними, AD-mix- $\alpha$  ( $K_2OsO_2(OH)_4$ , (DHQ) $_2$ -PHAL (хіральний хініновий ліганд) та калію ферріціанід або N-метилморfolіну N-оксид) і AD-mix- $\beta$  ( $K_2OsO_2(OH)_4$ , (DHQD) $_2$ -PHAL (хіральний хініновий ліганд) і калію ферріціанід або N-метилморfolіну N-оксид). Додатково, алкен (106) може бути окиснений до епоксиду (108), який може бути гідролізований з одержанням діолу (107).

20

Схема R

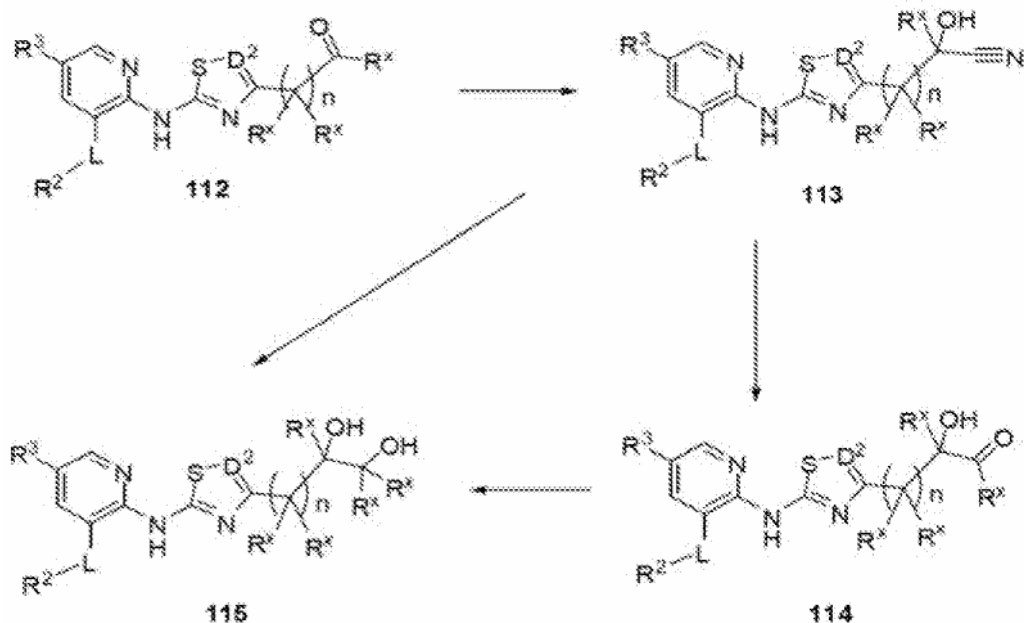


25

На Схемі R показано альтернативний спосіб синтезу сполук Формули I, де  $n = 0-2$ , і кожен з  $R^x$  незалежно вибраний з водню або (1-2C)алкільної групи. У відповідності до Схеми R, епоксид

- (108) може бути відкритий за допомогою джерела ціаніду, такого як NaCN, з одержанням сполуки (109). Сполука (109) може реагувати з одним або двома еквівалентами реагенту у вигляді гідриду лужного металу (наприклад, LiAlH<sub>4</sub>, ДІБАЛ-Г або BH<sub>3</sub>) або органометалевого реагенту R<sup>x</sup>M або (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>M, де М являє собою метал (наприклад, R<sup>x</sup>Li, (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>Zn або (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>CuLi) з одержанням сполуки (110) або (111), відповідно. Альтернативно, сполука (110) може бути додатково відновлена з використанням реагенту у вигляді гідриду лужного металу (наприклад, LiAlH<sub>4</sub>, ДІБАЛ-Г або BH<sub>3</sub>) або органометалевого реагенту R<sup>x</sup>M або (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>M, де М являє собою метал (наприклад, R<sup>x</sup>Li, (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>Zn або (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>CuLi) з одержанням сполуки (111).

Схема S



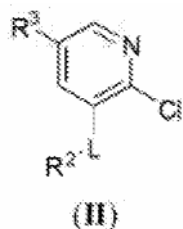
10

- На Схемі S показано синтез сполук Формули I, де n = 0–2, і кожен з R<sup>x</sup> незалежно вибраний з H або (1–2C)алкільної групи. Карбонільна сполука (112), яка може бути синтезована за способами на Схемах A, B або L, може бути перетворена на ціаногідрин (113). Ціаногідрин (113) може бути оброблений 1 або 2 еквівалентами реагенту (наприклад, LiAlH<sub>4</sub>, ДІБАЛ-Г або BH<sub>3</sub>) гідриду лужного металу або органометалевого реагенту R<sup>x</sup>M або (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>M, де М являє собою метал (наприклад, R<sup>x</sup>Li, (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>Zn або (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>CuLi) з одержанням сполуки (114) або (115), відповідно. Альтернативно, сполука (114) може додатково реагувати з реагентом у вигляді гідриду лужного металу R<sup>x</sup>M або (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>M, де М являє собою метал (наприклад, LiAlH<sub>4</sub>, ДІБАЛ-Г або BH<sub>3</sub>) або органометалевий реагент (наприклад, R<sup>x</sup>Li, (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>Zn або (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>CuLi) з одержанням сполуки (115).

20

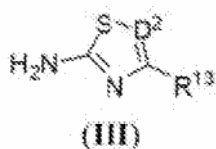
Відповідно, в іншому варіанті винаходу пропонується спосіб одержання сполуки Формули I або її солі, який включає:

(а) реакцію відповідної сполуки формули (II)



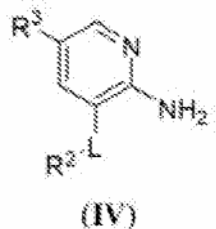
25

із сполукою формули (III)

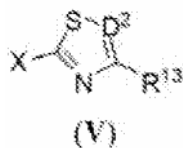


5

в присутності основного каталізатора або металевого каталізатора; або  
(b) реакцію відповідної сполуки формули (IV)



із сполукою формули (V)

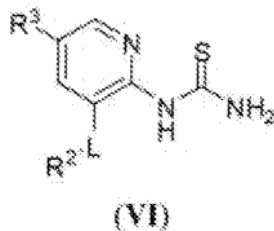


10

де X являє собою атом або групу, що уходить, в присутності основного каталізатора або металевого каталізатора; або

(с) для сполуки Формули I, де D<sup>2</sup> являє собою CH, реакцію відповідної сполуки формули (VI)

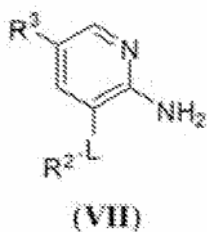
15



із сполукою формули R<sup>13</sup>COCH<sub>2</sub>X, де X являє собою атом або групу, що уходить, в присутності основи; або

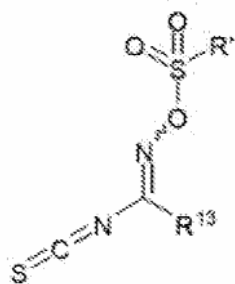
20

(d) для сполуки Формули I, де D<sup>2</sup> являє собою N, реакцію відповідної сполуки формули (VII)



із сполукою формули (VIII)

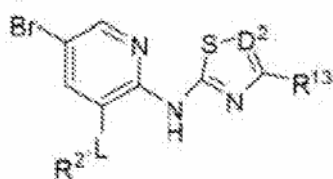
25



(VIII)

де R' являє собою C1-C6 алкіл або арил, необов'язково заміщений C1-C6 алкілом, в присутності основи; або

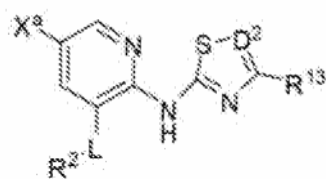
5 (е) для сполук Формули I, де R<sup>3</sup> являє собою SR<sup>6</sup>, реакцію відповідної сполуки формули (IX)



(IX)

із сполукою формули R<sup>6</sup>SH в присутності придатної основи; або

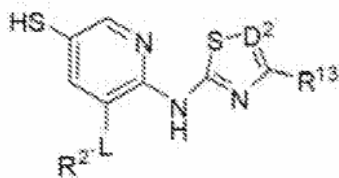
10 (f) реакцію відповідної сполуки формули (XI)



(XI)

де X<sup>a</sup> являє собою атом або групу, що уходить, із сполукою формули R<sup>3</sup>-X<sup>b</sup>, де X<sup>b</sup> являє собою атом або групу, що уходить, в присутності придатної основи; або

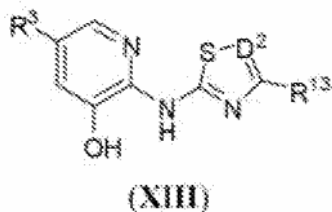
15 (g) для сполук Формули I, де R<sup>3</sup> являє собою SR<sup>6</sup>, реакцію відповідної сполуки формули (XII)



(XII)

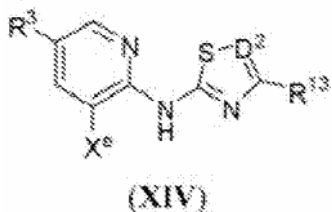
із сполукою формули R<sup>6</sup>-X<sup>c</sup>, де X<sup>c</sup> являє собою атом або групу, що уходить, в присутності придатної основи; або

20 (h) для сполук Формули I, де L являє собою O, реакцію відповідної сполуки формули (XIII)



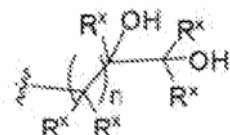
із сполукою формули  $R^2-X^d$ , де  $X^d$  являє собою атом або групу, що уходить, в присутності  
основи або в присутності мідного або паладієвого каталізатора; або

5 (i) реакцію відповідної сполуки формули (XIV)

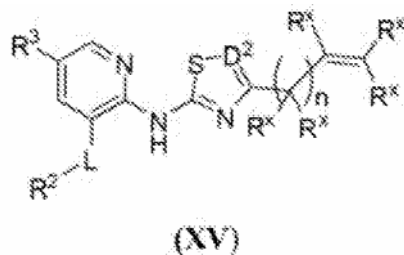


де  $X^e$  являє собою атом або групу, що уходить, із сполукою формули  $R^2LH$ , де L являє  
10 собою O або S, в присутності паладієвого каталізатора і придатної основи; або

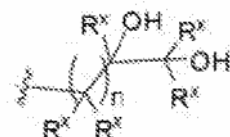
(j) для сполуки Формули I, де  $R^{13}$  має формулу



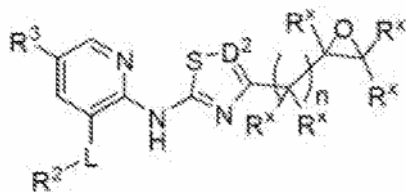
15 де кожен  $R^x$  незалежно вибраний з водню і групи (1-2C алкіл), та n дорівнює 0–2, реакцію  
відповідної сполуки формули (XV)



20 з окиснювачем; або  
(k) для сполуки Формули I, де  $R^{13}$  має формулу



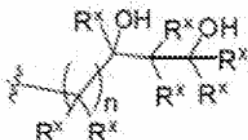
25 гідроліз відповідної сполуки формули (XVI)



(XVI)

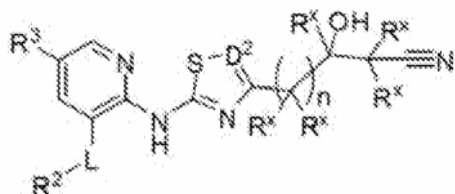
де кожен  $R^x$  незалежно вибраний з водню і групи (1-2C алкіл), та  $n$  дорівнює 0–2; або (1) для сполуки Формули I, де  $R^{13}$  має формулу

5



де кожен  $R^x$  незалежно вибраний з водню і групи (1-2C алкіл), та  $n$  дорівнює 0–2, реакцію відповідної сполуки формули (XVII)

10

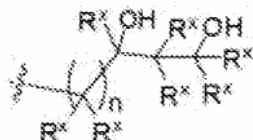


(XVII)

з двома еквівалентами металгідридного реактиву або органометалевого реактиву формули  $R^xM$  або  $(R^x)_2M$ , де кожен  $R^x$  незалежно вибраний з водню і групи (1-2C алкіл), і  $M$  являє собою аніон металу; або

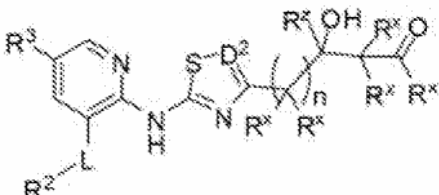
15

(m) для сполуки Формули 1 де  $R^{13}$  має формулу



де кожен  $R^x$  незалежно вибраний з водню і групи (1-2C алкіл), та  $n$  дорівнює 0–2, реакцію відповідної сполуки формули (XVIII)

20

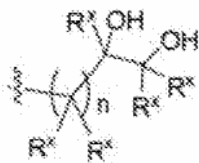


(XVIII)

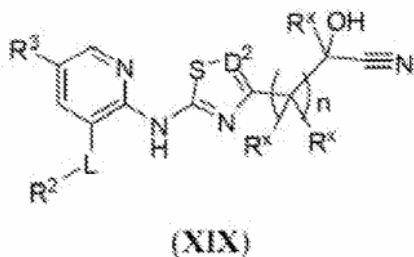
з металгідридним реактивом або органометалевим реактивом, що має формулу  $R^xM$  або  $(R^x)_2M$ , де кожен  $R^x$  незалежно вибраний з водню і групи (1-2C алкіл), та  $M$  являє собою аніон металу; або

25

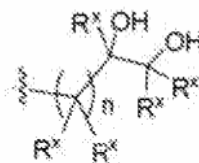
(n) для сполуки Формули I, де  $R^{13}$  має формулу



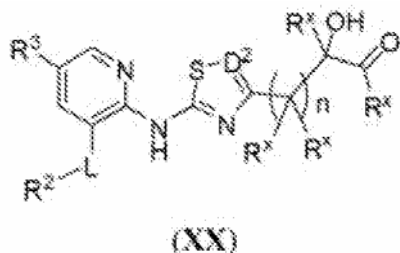
- 5 де кожен R<sup>x</sup> незалежно вибраний з водню і групи (1-2C алкіл), та n дорівнює 0–2, реакцію відповідної сполуки формули (XIX)



- 10 з двома еквівалентами металгідридного реактиву або органометалевого реактиву формули R<sup>x</sup>M або (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>M, де кожен R<sup>x</sup> незалежно вибраний з водню і групи (1-2C алкіл), та M являє собою аніон металу; або  
(o) для сполуки Формули I, де R<sup>13</sup> має формулу



- 15 де кожен R<sup>x</sup> незалежно вибраний з водню і групи (1-2C алкіл), та n дорівнює 0–2, реакцію відповідної сполуки формули (XX)



- 20 з металгідридним реактивом або органометалевим реактивом формули R<sup>x</sup>M або (R<sup>x</sup>)<sub>2</sub>M, де кожен R<sup>x</sup> незалежно вибраний з водню і групи (1-2C алкіл), та M являє собою аніон металу; і видалення будь-якої захисної групи або груп і, за бажанням, утворення солі.

- 25 Звертаючись до способу (b), X може бути атомом (наприклад, Cl, Br), що уходить, або групою, що уходить (наприклад, OTs або OTf).

Звертаючись до способу (c), X може бути групою (такою як OTs або <sup>NR<sup>3</sup></sup>, де R являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл), що уходить, або атомом, що уходить (наприклад Cl, Br або I).

Звертаючись до способу (e), придатна основа, може являти собою, наприклад, основу у вигляді алкіллітію, такого як метиллітій, бутиллітій, або суміші вказаних компонентів.

- 30 Звертаючись до способу (f), X може бути атомом, що уходить, таким як атом галогену (наприклад, F, Cl або Br), або групою, що уходить, такою як сульфонат (наприклад, OMs або OTs). Придатна основа, може являти собою, наприклад, алкоксид лужного металу, такий як калій трет-бутоксид.

- 35 Звертаючись до способу (g), X<sup>a</sup> може бути атомом, що уходить, таким як атом галогену, наприклад, Br, Cl або I, і X<sup>b</sup> може бути атомом, що уходить, таким як атом галогену (наприклад,

F, Cl або Br), або групою, що уходить, такою як сульфонат (наприклад, OMs або OTs). Придатна основа, може являти собою, наприклад, алкіллітій, такий як метиллітій, бутиллітій або комбінація вказаних компонентів.

Звертаючись до способу (h),  $X^c$  може бути атомом, що уходить, таким як атом галогену (наприклад, F, Cl або Br), або групою, що уходить, такою як сульфонат (наприклад, OMs або OTs).

Звертаючись до способу (i),  $X^d$  може бути групою або атомом, що уходить, наприклад, атомом галогену, таким як Cl або Br; або групою трифлат або тозилат. Придатні основи включають карбонати лужних металів, такі як  $CsCO_3$ .

Звертаючись до способу (j), придатні окиснювачі включають  $OsO_4$ ,  $KMnO_4$ , AD-mix- $\alpha$ , AD-mix- $\beta$  і т. п.

Звертаючись до способу (k), гідроліз епоксиду може мати місце в кислотних або основних умовах.

Звертаючись до способів (1), (m), (n) і (o), придатні металгідридні реактиви включають  $LiAlH_4$ , ДІБАЛ-Г і  $BH_3$ .

Звертаючись до способів (1), (m), (n) і (o), придатні органометалеві реактиви включають алкіллітій, алкілцинк і алкілкупратний реактиви.

Сполуки Формул (IX), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII), (XIX) і (XX) також вважаються новими і запропоновані як подальші аспекти даного винаходу.

В ході одержання сполук Формули I, захист віддалених функціональних груп (наприклад, первинні або вторинні аміни і т. п.) в проміжних сполуках може бути необхідним. Потреба в такому захисті варіюватиме в залежності від природи віддаленої функціональної групи та умов способів одержання. Придатні захисні групи для аміногрупи (NH-Pg) включають ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбоніл (BOC), бензилоксикарбоніл (CBz) і 9-флуоренілметіленоксикарбоніл (Fmoc). Потреба в такому захисті легко визначається фахівцем в даній галузі. Загальний опис захисних груп та їх застосування див. у T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Сполуки за даним винаходом можуть бути використані як профілактичні засоби або терапевтичні засоби для лікування захворювань або розладів, опосередкованих недостатніми рівнями активності глюकोкінази, або які можна лікувати, активізуючи глюकोкіназу, в тому числі, не обмежуючись ними, цукрового діабету, порушеної переносності глюкози, IFG (порушення рівнів глюкози в крові натщесерце) та IFG (глікемії натщесерце), а також інших захворювань і розладів, таких як обговорюються нижче. Крім того, сполуки за даним винаходом можуть також бути застосовані для попередження прогресування межового типу порушень переносності глюкози, IFG (порушення рівнів глюкози в крові натщесерце) та IFG (глікемії натщесерце) до цукрового діабету.

Відповідно, в іншому аспекті винаходу пропонуються способи лікування або профілактики захворювань або патологічних станів, описаних в даному описі, шляхом введення ссавцю, такому як людина, терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I.

Фраза "терапевтично ефективна кількість" позначає кількість сполуки за даним винаходом, яка (i) лікує або попереджає конкретне захворювання, патологічний стан або розлад, (ii) пом'якшує, полегшує або виключає один або більше симптомів конкретного захворювання, патологічного стану або розладу, або (iii) попереджає або затримує розвиток одного або більше симптомів конкретного захворювання, патологічного стану, або розладу, описаного в даному описі.

Кількість сполуки Формули I, яка відповідатиме такій кількості, буде варіювати в залежності від таких факторів, як конкретна сполука, патологічний стан і його тяжкість, ідентичність (наприклад, маса тіла) ссавця, що потребує лікування, але в будь-якому випадку може бути шаблоном визначена фахівцем в даній галузі.

Терміни "лікувати" і "лікування" позначають як терапевтичне лікування, так і профілактичні або запобіжні заходи, де метою є попередження або сповільнення (зменшення) небажаної фізіологічної зміни або розладу. Для цілей винаходу, переважні або бажані клінічні результати включають, не обмежуючись ними, полегшення симптомів, зменшення тяжкості захворювання, стабілізацію (тобто, відсутність погіршення) патологічного стану, затримку або сповільнення прогресу захворювання, полегшення або тимчасове полегшення патологічного стану, і ремісія (часткова або повна), яка може або не може бути виявлена. "Лікування" може також означати збільшення тривалості життя в порівнянні з очікуваною тривалістю життя у випадку, якщо пацієнт не отримує лікування. Пацієнти, що потребують лікування, включають пацієнтів, у яких вже розвився патологічний стан або розлад, а також схильних до розвитку патологічного стану або розладу, або тих, у кого патологічний стан або розлад має бути попереджений.

В даному описі термін "ссавець" позначає теплокровну тварину, у якої виникло або яка піддається ризику розвитку захворювання, описаного в даному описі, і включає, не обмежуючись ними, морських свинок, собак, котів, щурів, мишей, хом'яків і приматів, в тому числі людину. У деяких варіантах, способи за даним винаходом є придатними для лікування

5 цукрового діабету. Цукровий діабет являє собою стан, при якому рівень глюкози в плазмі (концентрація глюкози в плазмі венозної крові) натщесерце становить  $\geq 126$  мг/дл (за даними двох вимірювань) і рівень глюкози в плазмі крові через 2 год після тесту на переносність глюкози з пероральним введенням 75 г глюкози (ПТПГ) становить  $\geq 200$  мг/дл. Додаткові класичні симптоми включають полідипсію, поліфагію і поліурію.

10 У деяких варіантах, способи за даним винаходом є придатними для лікування синдрому порушеної переносності глюкози (ППГ). Діагноз ППГ встановлюють за рівнем глюкози в плазмі крові натщесерце  $< 126$  мг/дл і рівнем глюкози в плазмі через 2 год після перорального навантаження глюкозою  $> 140$  мг/дл.

15 Сполуки за даним винаходом можуть також застосовуватися як профілактичні засоби або засоби для лікування діабетичних ускладнень, наприклад, не обмежуючись ними, невропатія, нефропатія, ретинопатія, катаракта, макроангіопатія, остеопенія, гіперосмолярна діабетична кома), інфекційні захворювання (наприклад, інфекція дихальних шляхів, інфекція сечових шляхів, інфекція шлунково-кишкового тракту, інфекція м'яких тканин шкіри, інфекція нижніх кінцівок і т. п.), діабетична гангрена, ксеростомія, зниження слуху, захворювання мозкових

20 судин, порушення периферичного кровотоку і т. п.  
Сполуки за даним винаходом можуть також використовуватися як профілактичні засоби або терапевтичні засоби з метою лікування таких захворювань і розладів, як, не обмежуючись ними, ожиріння, метаболічний синдром (синдром Х), гіперінсулінемія, індукований гіперінсулінемією розлад чутливості, дисліпопротеїнемія (аномальні рівні ліпопротеїнів в крові), включаючи

25 діабетичну дисліпідемію, гіперліпідемію, гіперліпопротеїнемію (надлишок ліпопротеїнів в крові), в тому числі типу I (гіперхолестеринемія), II-b, III, IV (гіпертригліцеридемія) і V (гіпертригліцеридемія), низькі рівні ЛПВЩ, високі рівні ЛПНЩ, атеросклероз і його наслідки, рестеноз судин, нейродегенеративне захворювання, депресія, розлади ЦНС, стеатоз печінки, остеопороз, підвищений кров'яний тиск, захворювання нирок (наприклад, діабетична

30 нефропатія, гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротичний синдром, гіпертонічний нефросклероз, термінальний розлад нирок і т. п.), інфаркт міокарду, стенокардія і захворювання мозкових судин (наприклад, ішемічний інфаркт, мозкова апоплексія).

Сполуки за даним винаходом можуть також застосовуватися як профілактичні засоби або терапевтичні засоби в лікуванні таких захворювань і розладів, як, наприклад, не обмежуючись

35 ними, остеопорозу, ожиріння печінки, підвищений кров'яний тиск, синдром інсулінорезистентності, запальні захворювання (наприклад, хронічний ревматоїдний артрит, деформуючий спондиліт, остеоартрит, люмбаго, подагра, післяопераційне або травматичне запалення, ремісія набряку, невралгія, фаринголарингіт, цистит, гепатит (у тому числі

40 стеатогепатит неалкогольного генезу), пневмонія, запальний коліт, виразковий коліт), панкреатит, синдром ожиріння внутрішніх органів, кахексія (наприклад, пов'язана з онкологічним захворюванням кахексія, туберкульозна кахексія, діабетична кахексія, гемопатична кахексія, ендокринопатична кахексія, інфекційна кахексія, індукована синдромом набутого імунodefіциту кахексія), синдром полікістозу яєчників, дистрофія м'язів, пухлина (наприклад, лейкемія, рак молочної залози, рак передміхурової залози, рак шкіри і т. п.), синдром подразненого

45 кишечника, гостра або хронічна діарея, деформуючий спондиліт, остеоартрит, ремісія набряку, невралгія, фаринголарингіт, цистит, синдром раптової смерті немовлят і т. п.

Сполуки за даним винаходом можуть застосовуватися в комбінації з одним або більше додаткових лікарських засобів, наприклад, сполукою, яка діє за таким же або іншим механізмом, така як препарати інсуліну, засоби для зменшення інсулінорезистентності, інгібітори альфа-глюкозидази, бігуаніди, засоби для стимуляції секреції інсуліну, інгібітори дипептидилпептидази

50 IV (DPP IV), бета-3 агоністи, агоністи аміліну, інгібітори фосфотирозинфосфатази, інгібітори глюконеогенезу, інгібітори переносників одночасно глюкози і натрію, відомі терапевтичні засоби для лікування діабетичних ускладнень, антигіперліпідемічні засоби, гіпотензивні засоби і засоби проти ожиріння. Прикладом засобу для зменшення інсулінорезистентності є агоніст рецептора

55 гама, активізованого проліфератором пероксисом (PPAR гама).

Сполуки за винаходом можуть бути введені будь-яким придатним способом, наприклад, в шлунково-кишковий тракт (наприклад ректально або перорально), в ніс, легені, м'язи або судини, або трансдермально. Сполуки можуть бути введені в будь-якій придатній формі для введення, наприклад, у вигляді таблеток, порошків, капсул, розчинів, дисперсій, суспензій,

60 сиропів, спреїв, супозиторіїв, гелів, емульсій, пластирів і т. п. Такі композиції можуть містити

компоненти, традиційні для фармацевтичних препаратів, наприклад, розбавлювачі, носії, модифікатори рН, підсолоджувачі, наповнювачі та інші активні інгредієнти. Якщо передбачено парентеральне введення, композиції будуть стерильними і будуть мати форму розчину або суспензії, придатних для ін'єкції або інфузії. Такі композиції утворюють подальший аспект винаходу.

У відповідності до іншого аспекту, в даному винаході пропонується фармацевтична композиція, яка містить сполуку Формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, як визначено вище. В одному з варіантів, фармацевтична композиція містить сполуку Формули I разом з фармацевтично прийнятним розбавлювачем або носієм.

В даному винаході також пропонується застосування сполуки Формули I для лікування захворювань або розладів, опосередкованих недостатніми рівнями активності глюкокінази, або які можна лікувати, активуючи глюкокіназу.

Додатковий аспект винаходу являє собою застосування сполуки Формули I у виготовленні лікарського засобу для лікування або профілактики захворювань або розладів, опосередкованих недостатніми рівнями активності глюкокінази, або які можна лікувати, активуючи глюкокіназу.

#### ПРИКЛАДИ

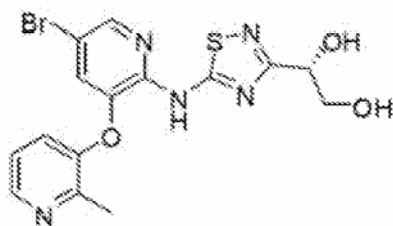
Наступні приклади ілюструють винахід. У прикладах, описаних нижче, якщо не вказано інше, всі значення температури наведені в градусах Цельсія. Реактиви були придбані у комерційних постачальників, таких як Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI або Maybridge, і використовувалися без подальшого очищення, якщо не вказано інше. Тетрагідрофуран (ТГФ), дихлорметан ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , метиленхлорид), толуол і діоксан були придбані у Aldrich в пляшках з контролем першого відкриття і використані в одержаному вигляді.

Реакції, описані нижче, загалом були здійснені в умовах позитивного тиску азоту або аргону, або із зневоднюючою трубкою (якщо не вказано інше) в безводних розчинниках, і реакційні колби звичайно були закупорені гумовими перегородками для введення субстратів і реактивів через шприц. Скляний посуд сушили в печі та/або нагріванням.

$^1\text{H}$  ЯМР спектри (в проміле) одержували для розчинів в  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  або  $\text{DMCO-d}_6$ , з використанням тетраметилсилану (0,00 проміле) або залишкового розчинника ( $\text{CDCl}_3$ : 7,25 проміле;  $\text{CD}_3\text{OD}$ : 3,31 проміле;  $\text{D}_2\text{O}$ : 4,79 проміле;  $\text{DMCO-d}_6$ : 2,50 проміле) як довідкового стандарту. Якщо зареєстровані складні піки, використовуються наступні скорочення: с (синглет), д (дублет), т (триплет), м (мультиплет), ш (уширений), дд (дублет дублетів), дт (дублет триплетів). Константи сполучення, якщо вони отримані, наведені в герцах (Гц).

#### Приклад 1

(S)-1-[5-(5-Бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл]етан-1,2-діол



Стадія А: До розчину (R)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду (9,0 г, 52,9 ммоль) в ТГФ (120 мл та 60 мл води) додають гідроксиламіну гідрохлорид (3,73 г, 52,9 ммоль), і реакційну суміш перемішують до прозорого стану (10 хв). Додають карбонат натрію (2,75 г, 25,9 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають в етилацетат (500 мл), і шари розділяють. Органічні фракції промивають водою (200 мл), сольовим розчином (200 мл), сушать над сульфатом магнію та упарюють під вакуумом з одержанням (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксиму (9,08 г, 49 ммоль, 92,7%).

Стадія Б: До розчину (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксиму (9,08 г, 49 ммоль) в ДМФА (50 мл) додають 1-хлорпіролідін-2,5-діон (7,20 г, 53,9 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у воду (500 мл) та екстрагують ефіром. Органічні фракції промивають сольовим розчином та сушать над сульфатом магнію. Матеріал упарюють під вакуумом з одержанням (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (10,4 г, 47 ммоль, 96,6%).

Стадія В: До розчину (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (10,4 г, 47,3 ммоль) в ТГФ (150 мл), охолодженого до  $0^\circ\text{C}$ , додають метансульфонілхлорид (5,97 г, 52,1

ммоль) з наступним додаванням N-етил-N-ізопропілпропан-2-аміну (6,73 г, 52,1 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 1 год при кімнатній температурі. Реакційну суміш упарюють під вакуумом. Матеріал розчиняють в дихлорметані та хроматографують з використанням суміші від гексан/EtOAc (8:1) до гексан/EtOAc (4:1) (2 колонки) з одержанням (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїл хлориду у вигляді в'язкого масла, що затвердіває при стоянні (12 г, 40 ммоль, вихід 85%).

Стадія Г: В колбу вміщують 2-метилпіридин-3-ол (3,0 г, 27,5 ммоль) та ДМФА (100 мл). Додають натрію гідрид (0,760 г, 30,2 ммоль) і перемішують протягом 5 хв. Додають 5-бром-3-нітропіколінонітрил (6,26 г, 27,5 ммоль) і перемішують протягом 10 хв. Реакційну суміш виливають у колбу, що містить 300 мл насиченого розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та 300 мл води при енергійному перемішуванні. Тверду речовину відфільтровують та сушать під глибоким вакуумом з одержанням 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінонітрилу (7,78 г, вихід 97,6%) у вигляді твердої речовини світло-рудого кольору.

Стадія Д: В колбу вміщують 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінонітрил (60 г, 207 ммоль) та сірчану кислоту (203 г, 2068 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Обережно додають воду (500 мл) і нейтралізують з використанням 50% розчину натрію гідроксиду до pH 5,0. Суміш екстрагують дихлорметаном та етилацетатом, сушать та упарюють з одержанням 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінамід (63,0 г, 204 ммоль, вихід 98,9%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

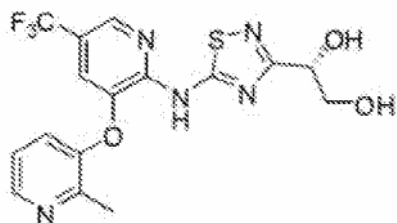
Стадія Е: В колбу вміщують 2 М розчин натрію гідроксиду (256 мл, 511 ммоль) та охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ . Додають бром (7,85 мл, 153 ммоль) та перемішують протягом 15 хв. Додають 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінамід (31,5 г, 102 ммоль) в діоксані (650 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Водну фракцію екстрагують етилацетатом та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічні фракції промивають водою, сольовим розчином, сушать, упарюють та очищують на силікагелі (25-50-75-100% етилацетату в гексані) з одержанням 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-аміну (12 г, 43 ммоль, вихід 41,9%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія Ж: (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (1,86 г, 6,25 ммоль), піридин (1,13 г, 14,3 ммоль) та натрію тіоціанат (0,58 г, 7,14 ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (45 мл). Розчин нагрівають до  $40^\circ\text{C}$ , витримуючи при цій температурі протягом 40 хв. Додають 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридино-2-амін (1,0 г, 3,57 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до  $60^\circ\text{C}$ , витримуючи при цій температурі протягом ночі. Розчин охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ , фільтрують, і тверду речовину сушать з одержанням (S)-N-(5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (0,90 г, 1,78 ммоль, вихід 50%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія З: До розчину (S)-N-(5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (0,072 г, 0,20 ммоль) в метанолі (10 мл) додають конц.  $\text{HCl}$  (3 краплі), і реакційну суміш нагрівають до  $80^\circ\text{C}$ , витримуючи при цій температурі протягом 3 год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом. Матеріал розтирають з сумішшю етилацетат/метанол (1:1, 10 мл) з одержанням (S)-1-(5-(5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу (0,070 г, 0,16 ммоль, 83%) у вигляді білої твердої речовини (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом 424,426 M+H).

#### Приклад 2

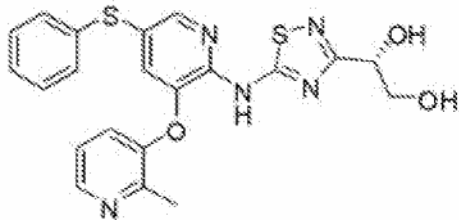
(S)-1-(5-(5-Трифторметил-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол



(S)-1-(5-(5-Трифторметил-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом 414 M+H) синтезують у відповідності до методики з Прикладу 1, використовуючи на стадії D 5-бром-3-нітропіколінонітрил замість 5-трифторметил-3-хлорпіколінонітрилу.

### Приклад 3

(S)-1-(5-(S-Фенілтіо-3-[2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл) етан-1,2-діол



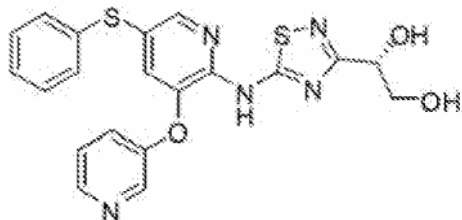
5

Стадія А: До розчину 2-метилпіридин-3-олу (0,96 г, 8,8 ммоль) в ДМФА (10 мл), охолодженого до 0° С, додають порціями NaN (0,35 г, 8,8 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. До одержаної суміші додають 5-бром-3-нітропіколінонітрил (2,0 г, 8,8 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають тіофенол (0,96 г, 8,8 ммоль), і реакційну суміш охолоджують до 0° С. Додають NaN (0,35 г, 8,8 ммоль), реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливають у воду (1000 мл), і водну фракцію екстрагують ефіром (3 x 100 мл). Органічні фракції промивають 1 н розчином NaOH (100 мл), водою (2 x 100 мл) і сольовим розчином (100 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням 5-фенілтіо-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінонітрилу (2,8 г, 8,8 ммоль, 100%) у вигляді твердої речовини.

Стадія Б: (S)-1-(5-(5-Фенілтіо-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом 454 M+H) синтезують у відповідності до методики з Прикладу 1, використовуючи на стадії Е 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінонітрил замість 5-фенілтіо-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінонітрилу.

### Приклад 4

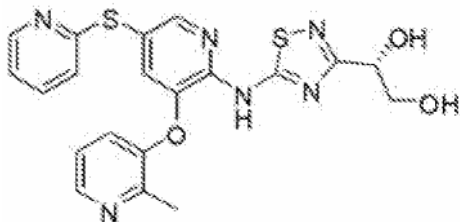
(S)-1-(5-(5-Фенілтіо-3-(піридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)піперидин-1-іл)етан-1,2-діол



(S)-1-(5-(5-Фенілтіо-3-(піридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)піперидин-1-іл)етан-1,2-діол (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом 440 M+N) синтезують у відповідності до методики з Прикладу 3, використовуючи на стадії А 2-метилпіридин-3-ол замість піридин-3-олу.

### Приклад 5

(S)-1-(5-(3-(2-Метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол

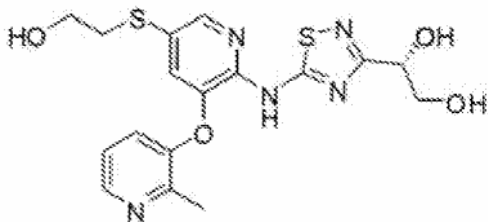


(S)-1-(5-(3-(2-Метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом 4SS M+H)

синтезують у відповідності до методики з Прикладу 3, використовуючи на стадії А тіофенол замість 2-тіопіридин.

#### Приклад 6

(S)-1-(5-(5-(2-Гідроксиетилтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол



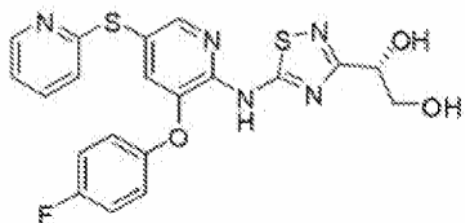
Стадія А: До діоксану (50 мл), крізь який безперервно пропускають азот, додають в наступному порядку:  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (0,041 г, 0,046 ммоль), Xantphos (0,055 г, 0,091 ммоль), (S)-N-(5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (0,46 г, 0,091 ммоль), етил-2-меркаптоацетат (0,11 г, 0,091 ммоль) та основу Ханіга (0,12 г, 0,091 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до  $80^\circ\text{C}$ , витримуючи при цій температурі протягом 6 год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом, і одержаний матеріал хроматографують з використанням 40% EtOAc як елюенту з одержанням (S)-етил-2-(6-(3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазо-5-іламіно)-5-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-3-ілтїо)ацетату (0,30 г, 0,55 ммоль).

Стадія Б: До розчину (S)-етил-2-(6-(3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)l,2,4-тіадіазо-5-іламіно)-5-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-3-ілтїо)ацетату (0,30 г, 0,55 ммоль) в ТГФ (20 мл), охолодженого до  $0^\circ\text{C}$ , додають  $\text{LiAlH}_4$  (1 М розчин в ТГФ) (0,55 мл, 0,55 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 3 год, поки вона нагрівається до кімнатної температури. Реакцію гасять додаванням води, реакційну суміш виливають в етилацетат (100 мл), і шари розділяють. Органічні фракції промивають сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням (S) 2-(6-(3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазо-5-іламіно)-5-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-3-ілтїо)етанолу (0,28 г, 0,55 ммоль).

Стадія В: (S)-1-(5-(5(2-Гідроксиетилтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом 422 М+Н) синтезують у відповідності до методики з Прикладу 1, використовуючи на стадії Н (S)-1-(S-(5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол замість (S) 2-(6-(3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)1,2,4-тіадіазо-5-іламіно)-5-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-3-ілтїо)етанолу.

#### Приклад 7

(S)-1-(5-(4-Фторфенокси)-5-піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-етан-1,2-діол



Стадія А: В колбу вміщують 4-фторфенол (44 г, 365 ммоль) та ДМФА (500 мл). Реакційну суміш охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ . Додають гідрид натрію (16,6 г, 414 ммоль) і перемішують протягом 10 хв. Додають 5-бром-3-нітропіколінонітрил (90 г, 395 ммоль), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш виливають у колбу, що містить воду (5000 мл) та перемішують протягом 10 хв. Значення рН доводять до 10 з одержанням 5-бром-3-(4-фторфенокси)піколінонітрилу (121 г, 413 ммоль, вихід 105%) у вигляді твердої речовини.

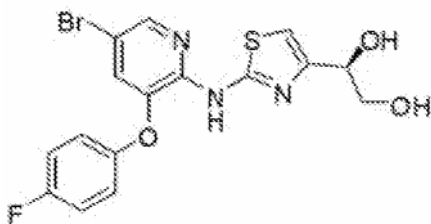
Стадія Б: До розчину піридин-2-тіол (2,5 г, 23 ммоль) в диметилацетаміді (ДМА, DMA 25 мл), охолодженого до  $0^\circ\text{C}$ , додають  $\text{NaNH}$  (0,90 г, 23 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хв, з наступним додаванням 5-бром-3-(4-фторфенокси)піколінонітрилу (6,6 г, 23 ммоль) і перемішують протягом ночі при кімнатній

температурі. Реакційну суміш виливають у воду (250 мл); утворюється тверда речовина. Тверду речовину збирають, промивають водою і сушать під вакуумом з одержанням 3-(4-фторфенокси)-5-піридин-2-ілтіо)піколінонітрилу (5 г, 16 ммоль, 70%).

Стадія В: (S)-1-(5-(4-фторфенокси)-5-піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-етан-1,2-діол (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом 458 M+H) синтезують у відповідності до методики з Прикладу 1, використовуючи на стадії Е 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінонітрил замість 3-(4-фторфенокси)-5-піридин-2-ілтіо)піколінонітрилу.

Приклад 8

(R)-1-(2-(5-бром-3-(4-фторфенокси)піридин-2-іламіно)тіазол-4-іл)етан-1,2-діол



Стадія А: В колбу вміщують 5-бром-3-(4-фторфенокси)піколінонітрил (10 г, 34 ммоль) та сірчану кислоту (50 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Обережно додають воду (500 мл), і рН суміші доводять до 5,0 з використанням 50% розчину натрію гідроксиду. Суміш екстрагують дихлорметаном та етилацетатом, сушать та упарюють з одержанням 5-бром-3-(4-фторфенокси)піколінамід (10,6 г, 34 ммоль, 100% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія Б: В колбу вміщують 2 М розчин натрію гідроксиду (115 мл, 230 ммоль) та охолоджують до 0° С. Додають бром (9,3 г, 58 ммоль), і суміш перемішують протягом 15 хв. Додають 5-бром-3-(4-фторфенокси)піколінамід (15,8 г, 51 ммоль) в діоксані (200 мл), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Водну фракцію екстрагують етилацетатом та CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічні фракції промивають водою, сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом, упарюють та очищують хроматографією (25-50-75-100% етилацетату в гексані) з одержанням 5-бром-3-(2-фторфенокси)піридин-2-аміну (12 г, 42 ммоль, вихід 82%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія В: До розчину 5-бром-3-(2-фторфенокси)піридин-2-аміну (17 г, 60 ммоль, в ТГФ (500 мл) додають бензоїлізотіоціанат (9,8 г, 60 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливають у гексан (2 л), тверду речовину збирають та сушать під вакуумом з одержанням N-(5-бром-3-(4-фторфенокси)піридин-2-ілкарбамотіоліл)бензаміду (25 г, 56 ммоль, вихід 93%).

Стадія Г: До розчину N-(5-бром-3-(4-фторфенокси)піридин-2-ілкарбамотіолу)бензаміду (25 г, 56 ммоль) в етанолі (150 мл) додають NaOH (2 М розчин, 56 мл, 112 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом ночі при 80° С. Суміш виливають у воду, і суспензію фільтрують. Зібрану тверду речовину сушать під вакуумом з одержанням 1-(5-бром-3-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)тіосечовини (15,4 г, 45 ммоль).

Стадія Д: До розчину (S)-метил-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбоксилату (1,3 г, 8,1 ммоль) та хлоридметану (4,3 г, 24 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78° С порціями додають розчин літію діізопропіламід (ЛДА, LDA, 16,2 мл, 24 ммоль) протягом 10 хв. Реакційну суміш перемішують при -78° С, витримуючи при цій температурі протягом 10 хв. До одержаної суміші додають 10% розчин оцтової кислоти (50 мл) в ТГФ при -78° С. Після закінчення додавання, суспензію нагрівають до кімнатної температури. Реакційну суміш виливають в етилацетат (200 мл), і водну фракцію підключають з використанням 1 н розчину NaOH. Органічні фракції відокремлюють і промивають сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом. Матеріал очищують хроматографією з використанням ДХМ як елюенту з одержанням (S)-2-хлор-1-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етанолу (0,60 г, 3,4 ммоль, вихід 42%) у вигляді масла.

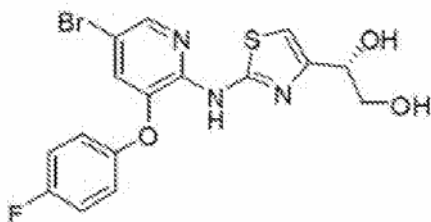
Стадія Е: До 1-(5-бром-3-(4-фторфенокси)піридин-2-іл)тіосечовини (0,5 г, 1,5 ммоль) в етанолі (50 мл) додають (S)-2-хлор-1-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етанол (0,34 г, 1,9 ммоль), і реакційну суміш перемішують при 80° С, витримуючи при цій температурі протягом 1 год. Реакційну суміш виливають у воду (250 мл) та фільтрують. Тверду речовину розтирають з етилацетатом та метанолом. Тверду речовину суспендують в етилацетаті (500 мл) і промивають 1 н розчином NaOH (500 мл). Органічні фракції упарюють, і сирий матеріал очищують хроматографією з використанням 3–10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> як елюенту з одержанням (R)-

1-(2-(5-бром-3-(4-фторфенокси)піридин-2-іламіно)тіазол-4-іл)етан-1,2-діолу (0,043 г, 0,10 ммоль, 7%) (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом 426, 428 M+H).

Приклад 9

(S)-1-(2-(5-Бром-3-(4-фторфенокси)піридин-2-іламіно)тіазол-4-іл)-етан-1,2-діол

5

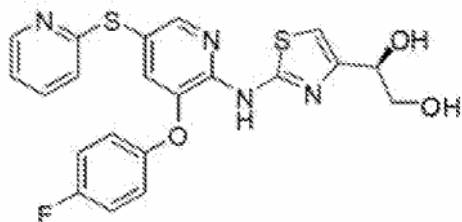


(S)-1-(2-(5-Бром-3-(4-фторфенокси)піридин-2-іламіно)тіазол-4-іл)етан-1,2-діол (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом 426, 428 M+H) синтезують у відповідності до методики з Прикладу 8, використовуючи на стадії E (S)-метил-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбоксилат замість (R)-метил-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбоксилату.

10

Приклад 10

(R)-1-(2-(3-(4-Фторфенокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)тіазол-4-іл)етан-1,2-діол



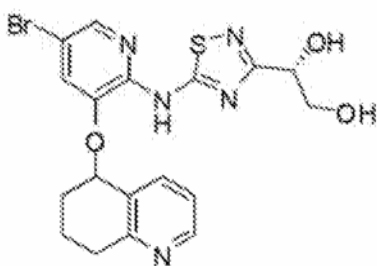
15

(R)-1-(2-(3-(4-Фторфенокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)тіазол-4-іл)етан-1,2-діол (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом 457 M+H) синтезують у відповідності до методики з Прикладу 8, використовуючи на стадії C 5-бром-3-(2-фторфенокси)піридин-2-амін замість 3-(4-фторфенокси)-5-піридин-2-ілтїо)піридин-2-аміну.

20

Приклад 11

(1S)-1-(5-(5-Бром-3-(5,6,7,8-тетрагідрохінолін-5-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол



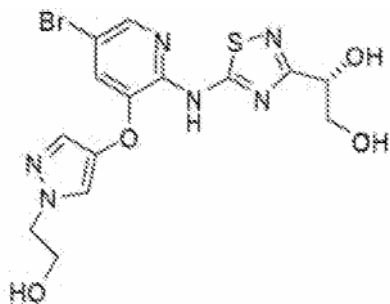
25

(1S)-1-(5-(5-Бром-3-(5,6,7,8-тетрагідрохінолін-5-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол синтезують у відповідності до методики з Прикладу 1, використовуючи на стадії D 2-метилпіридин-3-ол замість 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-5-олу. M+H (хімічна іонізація при атмосферному тиску) = 464, 466.

30

Приклад 12

(S)-1-(5-(5-Бром-3-(1-(2-гідроксиетил)-1H-піразол-4-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол



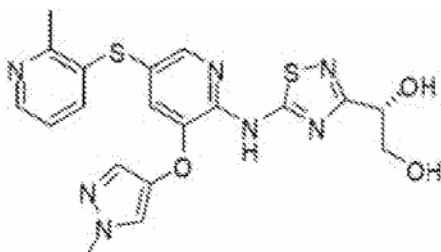
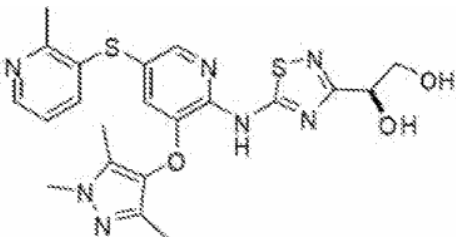
Стадія А:  $\text{POCl}_3$  (12,9 мл, 141,2 ммоль) додають до ДМФА (10,9 мл, 141,2 ммоль) при  $0^\circ \text{C}$ . Реакційну суміш негайно нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 30 хв. ((2,2-Діетоксиетокси)метил)бензол (10,6 г, 47 А ммоль) додають у вигляді розчину в 80 мл хлороформу. Розчин перемішують при  $75^\circ \text{C}$ , витримуючи при цій температурі протягом 3,5 год. Розчин охолоджують, виливають в суміш води з льодом та нейтралізують за допомогою  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Залишок екстрагують хлороформом, органічну фракцію сушать за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та упарюють. Залишок знову розчиняють в метанолі (450 мл). Додають  $\text{NaOMe}$  (25% в метанолі, 58 мл, 253 ммоль) з наступним додаванням 2-гідразинілетанолу (10,6 г, 139 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Матеріал упарюють під вакуумом з наступним розведенням насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Матеріал екстрагують етилацетатом, сушать ( $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ ) та упарюють. Флеш-хроматографія дає 2-(4-(бензилокси)-1H-піразол-1-іл)етанол (1,81 г, вихід 13%).

Стадія Б: 2-(4-(Бензилокси)-1H-піразол-1-іл)етанол (1,81 г, 8,3 ммоль) розчиняють в ТГФ (15 мл) в атмосфері азоту. Додають  $\text{Pd/C}$  (0,22 г, 0,21 ммоль), і розчин вміщують під вакуум та подають водень з балону. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері водню з балону. Розчин фільтрують крізь папір GF/F та упарюють з одержанням 1-(2-гідроксиетил)-1H-піразол-4-олу (1,8 г, кількісний вихід).

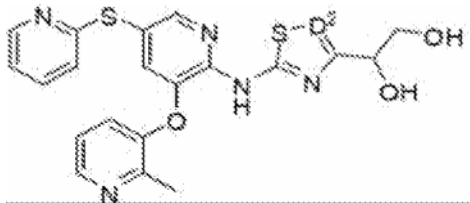
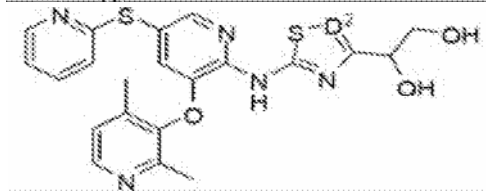
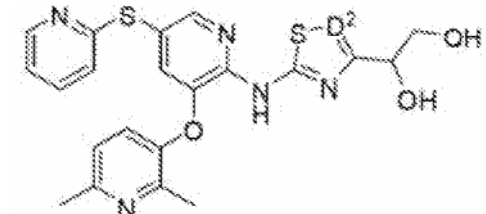
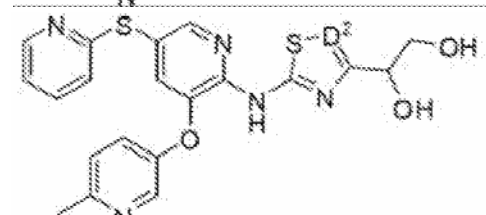
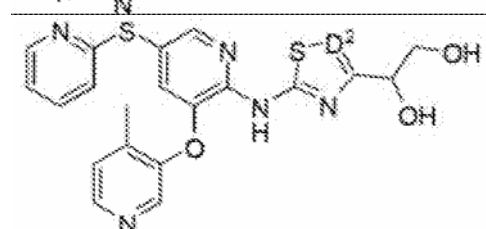
Стадія В: (S)-1-(5-(5-Бром-3-(1-(2-гідроксиетил)-1H-піразол-4-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол (хімічна іонізація при атмосферному тиску з позитивним зарядом 443, 445 M+H) синтезують у відповідності до методики з Прикладу 1, використовуючи 2-метилпіридин-3-ол замість 1-(2-гідроксиетил)-1H-піразол-4-олу на Стадії D.

Наступні сполуки також були одержані у відповідності до вищеописаних способів.

При-клад	Структура	Назва	M + H
13		(R)-1-(2-(5-Бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)тіазол-4-іл)етан-1,2-діол	424
14		(S)-1-(5-(5-(2-Гідроксиетилтіо)-3-(піридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол	408
15		(S)-1-(5-(5-Бром-3-(1-метил-1H-піразол-4-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол	413, 415

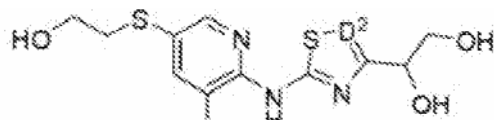
16		(S)-1-(5-(3-(1-Метил-1Н-піразол-4-ілокси)-5-(2-метилпіридин-3-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол	458
17		(S)-1-(5-(5-(2-Метилпіридин-3-ілтїо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол	486

Даний винахід додатково передбачає одержання наступних сполук Формули I.

Приклад	Структура	
18 18A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
19 19A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
20 20A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
21 21A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
22 22A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$

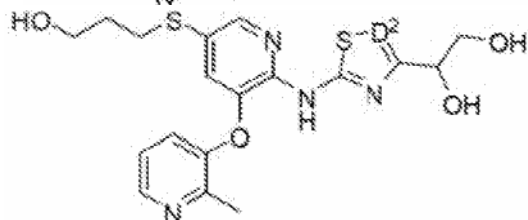
23		$D^2 = CH$ R = Et, iso-Pr, CH <sub>2</sub> OH, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH and CF <sub>3</sub>
23A		$D^2 = N$ R = Et, iso-Pr, CH <sub>2</sub> OH, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH and CF <sub>3</sub>
24		$D^2 = CH$
24A		$D^2 = N$
25		$D^2 = CH$
25A		$D^2 = N$
26		$D^2 = CH$
26A		$D^2 = N$
27		$D^2 = CH$
27A		$D^2 = N$
28		$D^2 = CH$
28A		$D^2 = N$
29		$D^2 = CH$
29A		$D^2 = N$
30		$D^2 = CH$
30A		$D^2 = N$

31  
31A



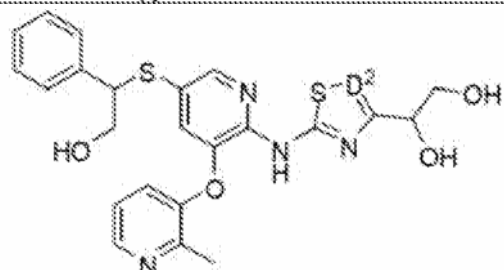
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

32  
32A



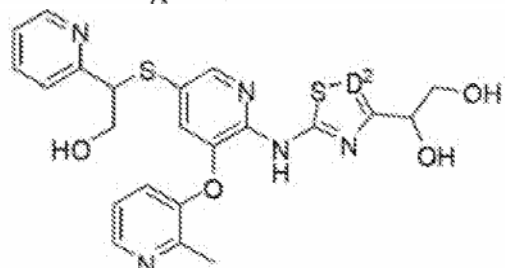
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

33  
33A



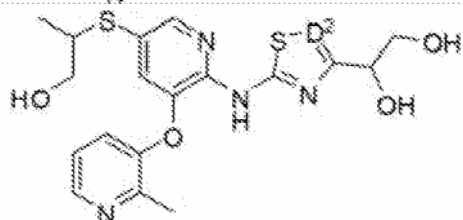
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

34  
34A



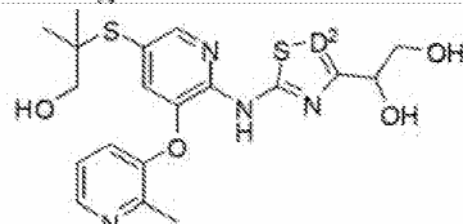
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

35  
35A



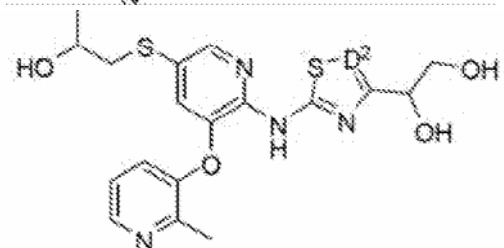
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

36  
36A



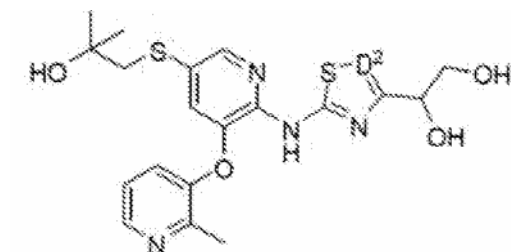
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

37  
37A



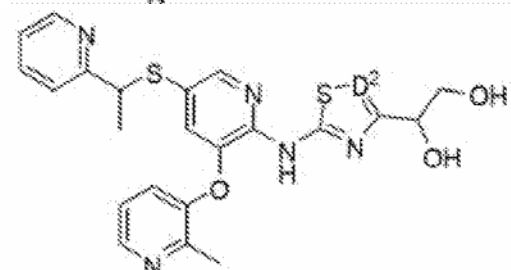
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

38  
38A



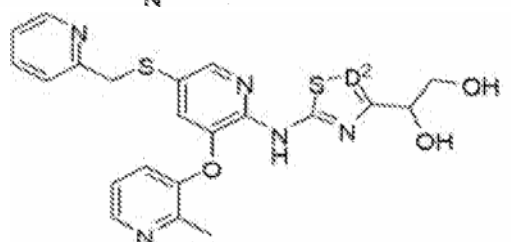
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

39  
39A



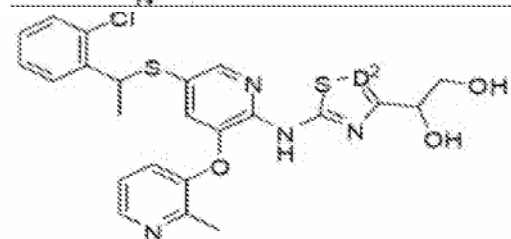
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

40  
40A



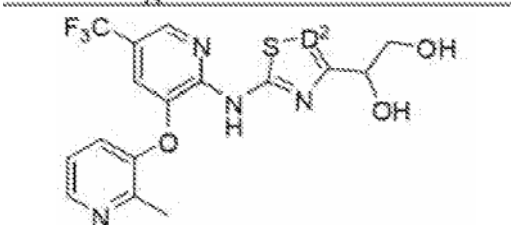
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

41  
41A



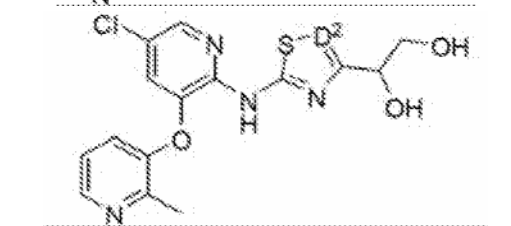
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

42  
42A



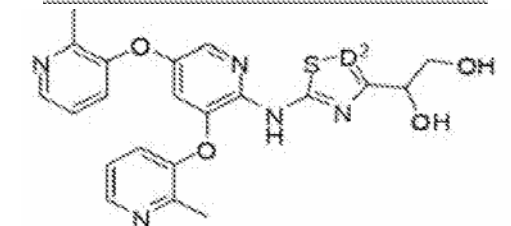
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

43  
43A

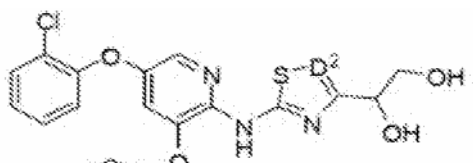
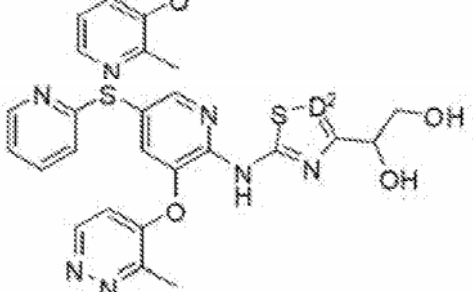
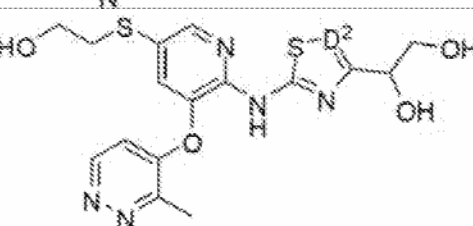
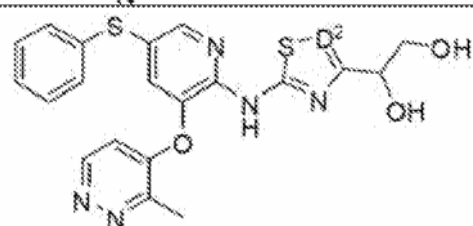
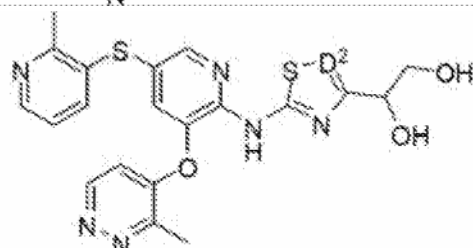
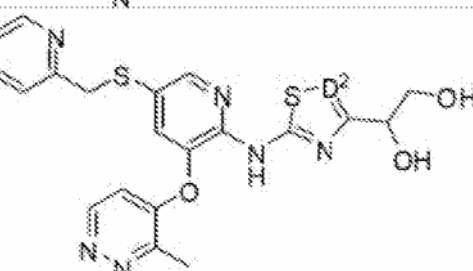
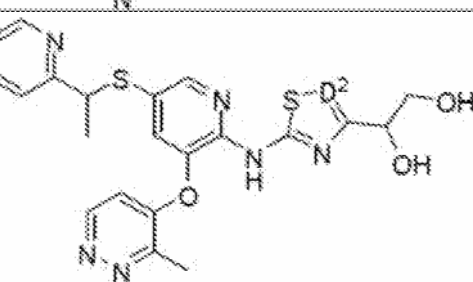


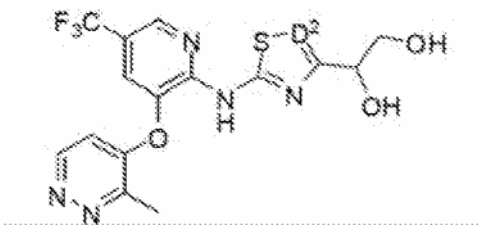
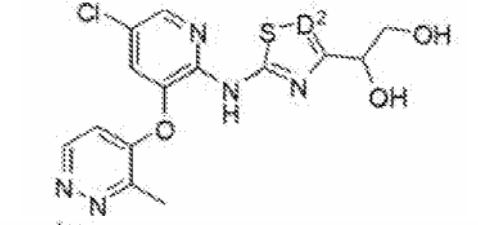
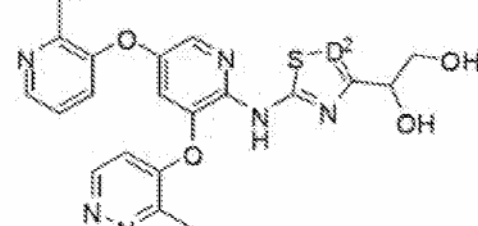
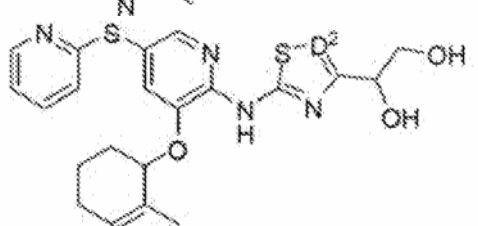
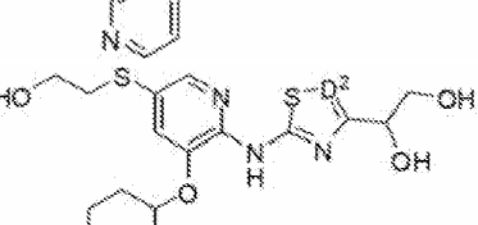
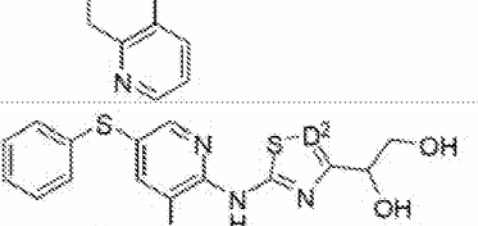
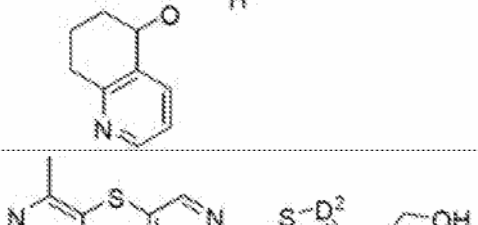
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

44  
44A

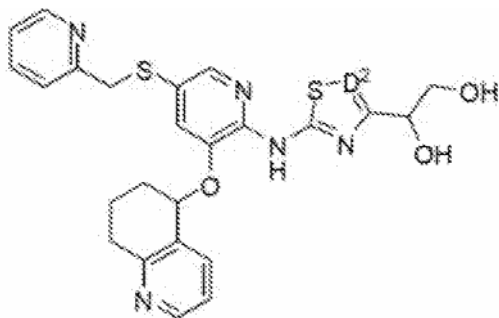


$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

45 45A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
46 46A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
47 47A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
48 48A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
49 49A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
50 50A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
51 51A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$

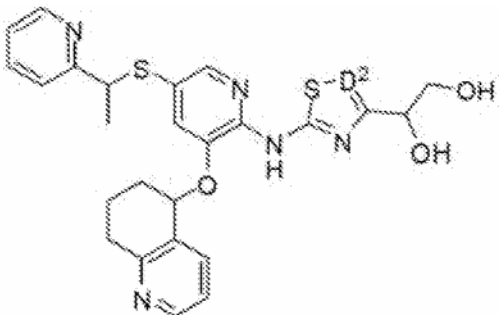
52 52A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
53 53A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
54 54A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
55 55A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
56 56A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
57 57A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
58 58A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$

59  
59A



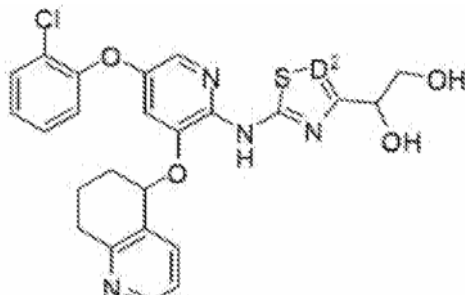
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

60  
60A



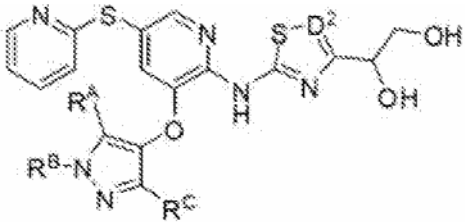
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

61  
61A



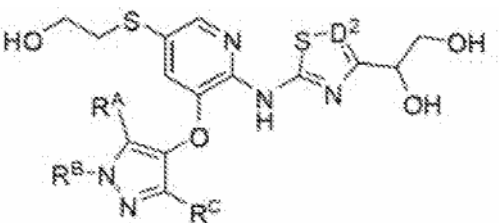
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

62  
62A



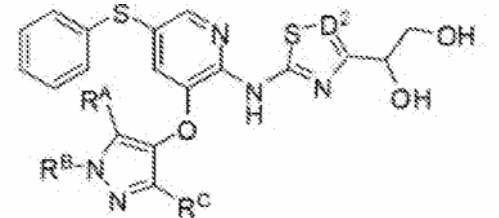
$D^2 = CH$   
 $R^A, R^B, R^C$  незалежно являють собою H або Me  
 $D^2 = N$   
 $R^A, R^B, R^C$  незалежно являють собою H або Me

63  
63A



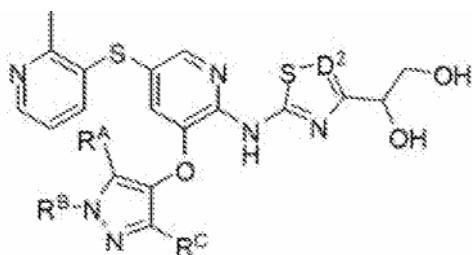
$D^2 = CH$   
 $R^A, R^B, R^C$  незалежно являють собою H або Me  
 $D^2 = N$   
 $R^A, R^B, R^C$  незалежно являють собою H або Me

64  
64A



$D^2 = CH$   
 $R^A, R^B, R^C$  незалежно являють собою H або Me  
 $D^2 = N$   
 $R^A, R^B, R^C$  незалежно являють собою H або Me

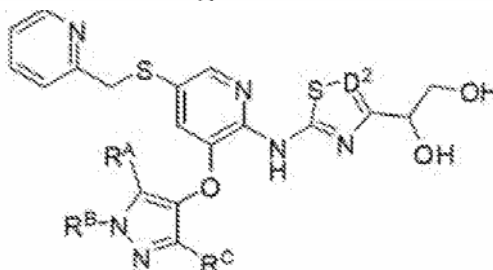
65A



$R^A, R^B, R^C$  незалежно являють собою H або Me

$R^A, R^B, R^C$  незалежно являють собою H або Me

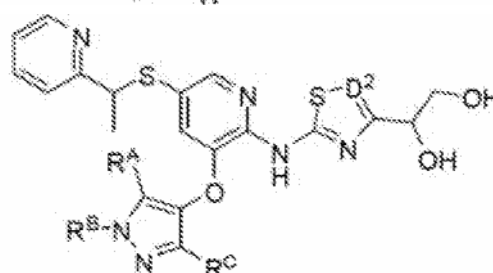
66A



$R^A, R^B, R^C$  незалежно являють собою H або Me

$R^A, R^B, R^C$  незалежно являють собою H або Me

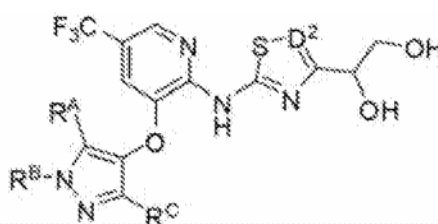
67A



$R^A, R^B, R^C$  незалежно являють собою H або Me

$R^A, R^B, R^C$  незалежно являють собою H або Me

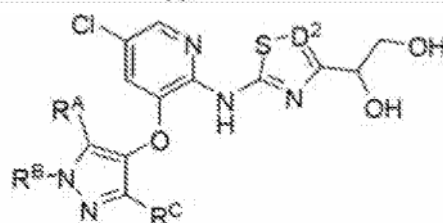
68A



$R^A, R^B, R^C$  незалежно являють собою H або Me

$R^A, R^B, R^C$  незалежно являють собою H або Me

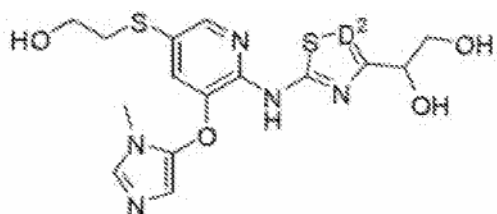
69A



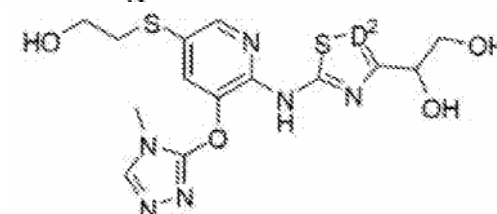
$R^A, R^B, R^C$  незалежно являють собою H або Me

$R^A, R^B, R^C$  незалежно являють собою H або Me

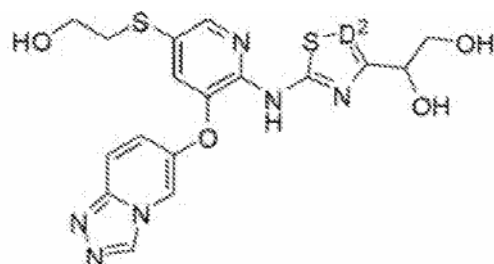
70A


$$D^2 = N$$

71A

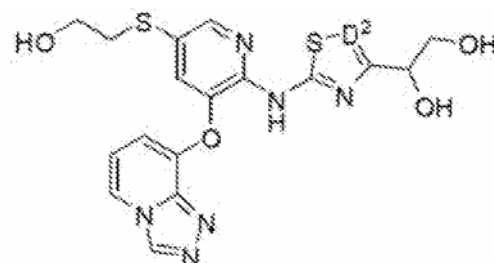

$$D^2 = N$$

72  
72A



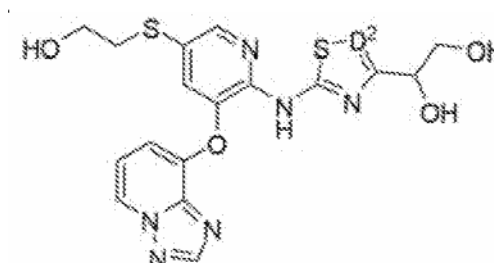
D<sup>2</sup> = CH  
D<sup>2</sup> = N

73  
73A



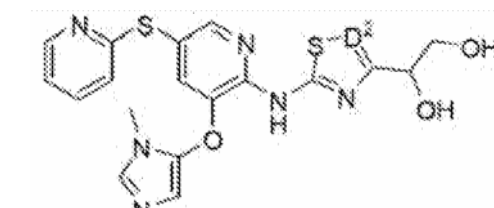
D<sup>2</sup> = CH  
D<sup>2</sup> = N

74  
74A



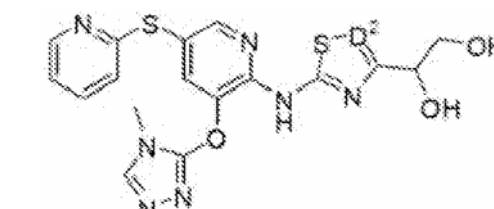
D<sup>2</sup> = CH  
D<sup>2</sup> = N

75  
75A



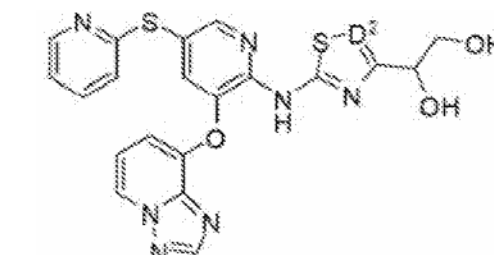
D<sup>2</sup> = CH  
D<sup>2</sup> = N

76  
76A



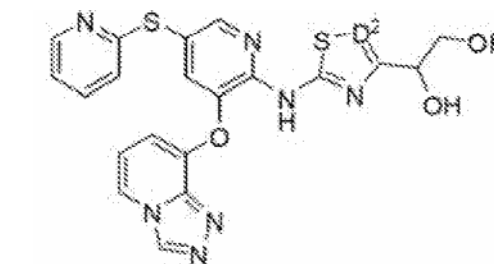
D<sup>2</sup> = CH  
D<sup>2</sup> = N

77  
77A



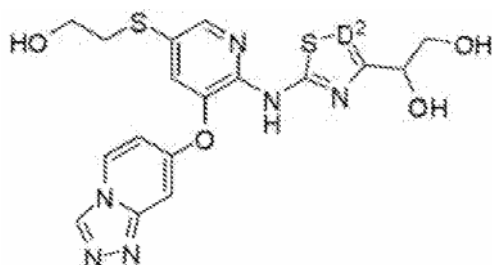
D<sup>2</sup> = CH  
D<sup>2</sup> = N

78  
78A



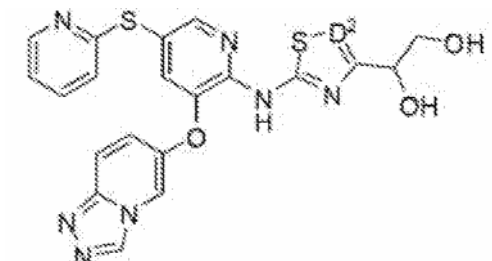
D<sup>2</sup> = CH  
D<sup>2</sup> = N

79  
79A



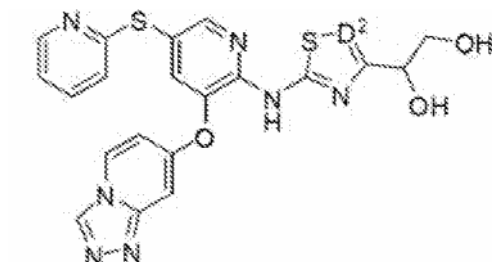
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

80  
80A



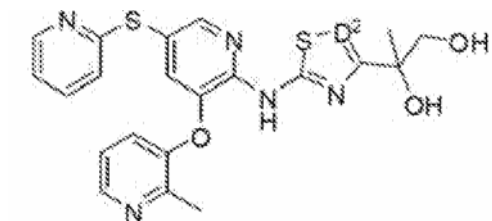
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

81  
81A



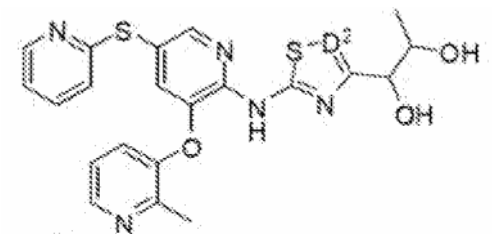
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

82  
82A



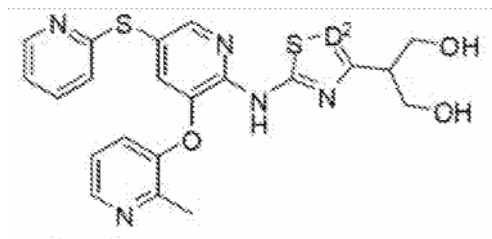
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

83  
83A



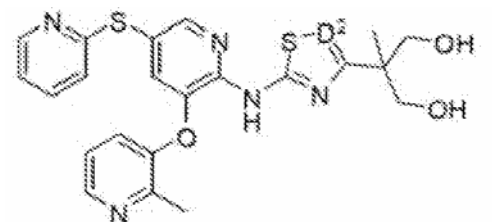
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

84  
84A



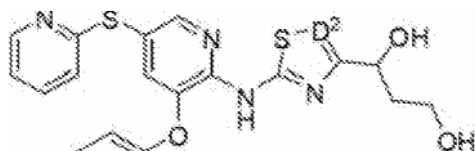
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

85  
85A



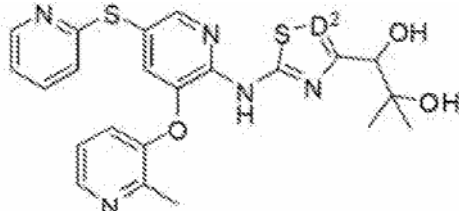
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

86  
86A



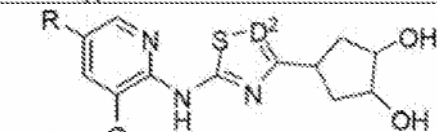
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

87  
87A



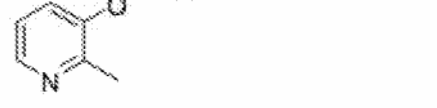
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

88



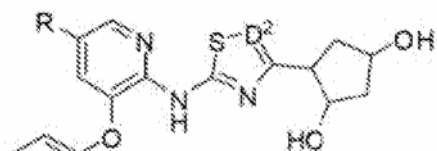
$D^2 = CH$   
R = S-пірид-2-іл, CF<sub>3</sub>, S-2-метилпірид-3-іл

88A



$D^2 = N$   
R = S-пірид-2-іл, CF<sub>3</sub>, S-2-метилпірид-3-іл

89



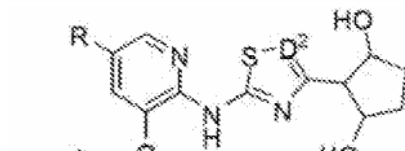
$D^2 = CH$   
R = S-пірид-2-іл, CF<sub>3</sub>, S-2-метилпірид-3-іл

89A



$D^2 = N$   
R = S-пірид-2-іл, CF<sub>3</sub>, S-2-метилпірид-3-іл

90



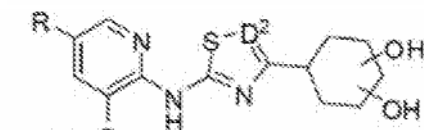
$D^2 = CH$   
R = S-пірид-2-іл, CF<sub>3</sub>, S-2-метилпірид-3-іл

90A



$D^2 = N$   
R = S-пірид-2-іл, CF<sub>3</sub>, S-2-метилпірид-3-іл

91



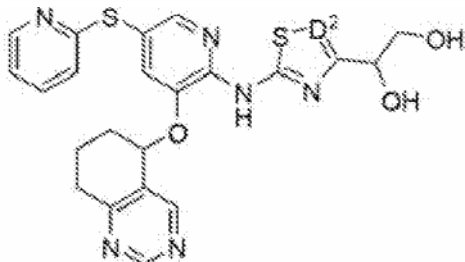
$D^2 = CH$   
R = S-пірид-2-іл, CF<sub>3</sub>, S-2-метилпірид-3-іл

91A



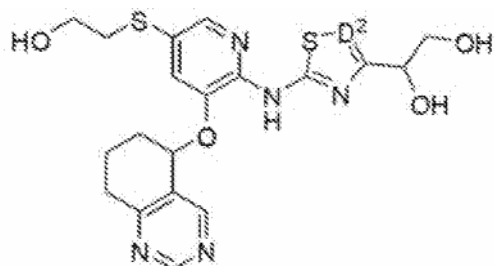
$D^2 = N$   
R = S-пірид-2-іл, CF<sub>3</sub>, S-2-метилпірид-3-іл

92  
92A



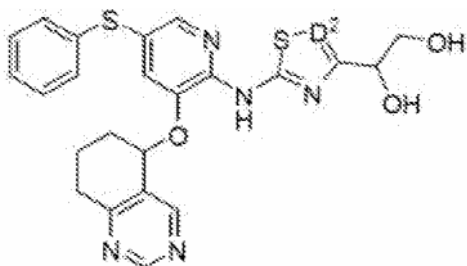
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

93  
93A



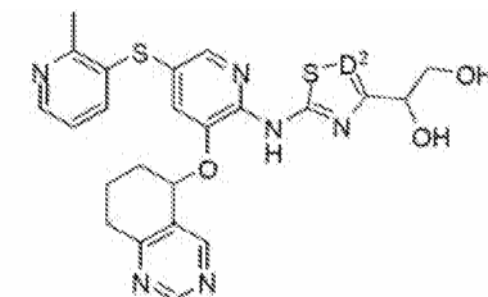
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

94  
94A



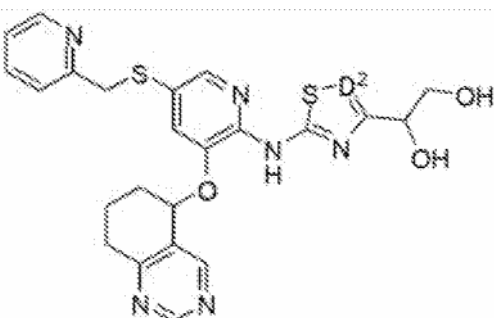
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

95  
95A



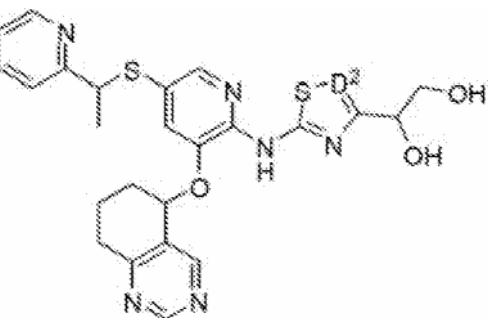
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

96  
96A



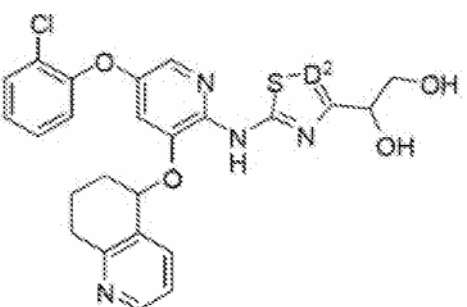
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

97  
97A

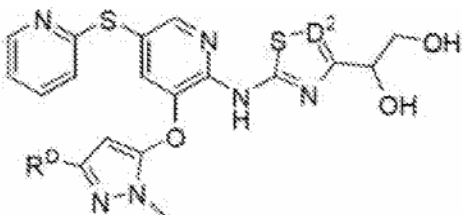
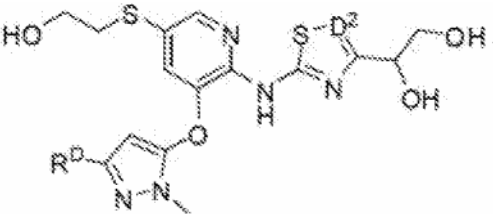
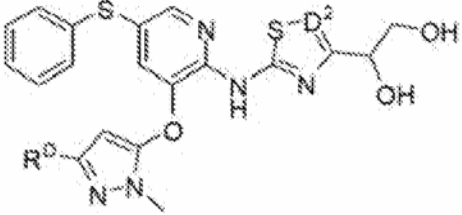
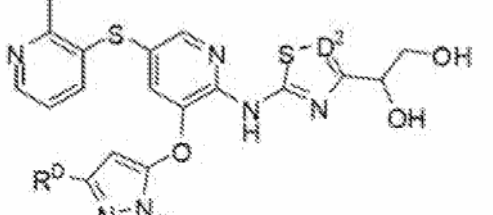
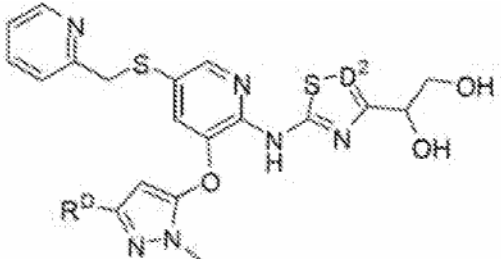
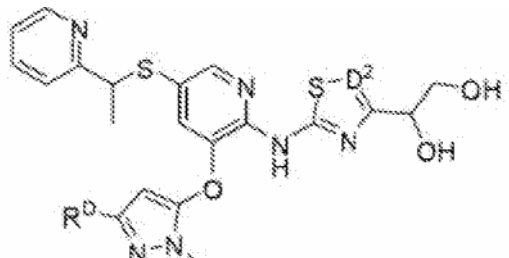
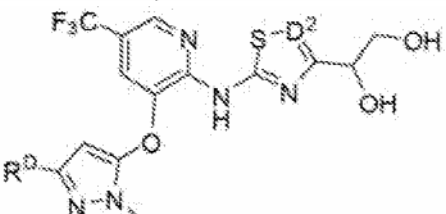


$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

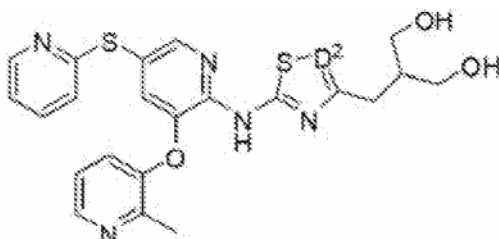
98  
98A



$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

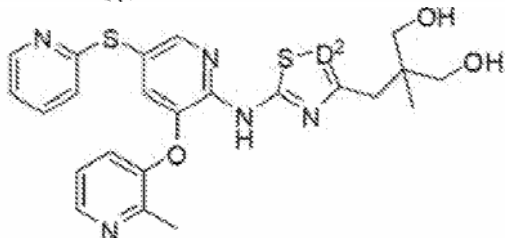
99		$D^2 = CH$ $R^D = H, Me \text{ або } CF_3$
99A		$D^2 = N$ $R^D = H, Me \text{ або } CF_3$
100		$D^2 = CH$ $R^D = H, CF_3 \text{ або } (1-6C \text{ алкіл})$
100A		$D^2 = N$ $R^D = H, CF_3 \text{ або } (1-6C \text{ алкіл})$
101		$D^2 = CH$ $R^D = H, CF_3 \text{ або } (1-6C \text{ алкіл})$
101A		$D^2 = N$ $R^D = H, CF_3 \text{ або } (1-6C \text{ алкіл})$
102		$D^2 = CH$ $R^D = H, CF_3 \text{ або } (1-6C \text{ алкіл})$
102A		$D^2 = N$ $R^D = H, CF_3 \text{ або } (1-6C \text{ алкіл})$
103		$D^2 = CH$ $R^D = H, CF_3 \text{ або } (1-6C \text{ алкіл})$
103A		$D^2 = N$ $R^D = H, CF_3 \text{ або } (1-6C \text{ алкіл})$
104		$D^2 = CH$ $R^D = H, CF_3 \text{ або } (1-6C \text{ алкіл})$
104A		$D^2 = N$ $R^D = H, CF_3 \text{ або } (1-6C \text{ алкіл})$
105		$D^2 = CH$ $R^D = H, CF_3 \text{ або } (1-6C \text{ алкіл})$
105A		$D^2 = N$ $R^D = H, CF_3 \text{ або } (1-6C \text{ алкіл})$

106  
106A



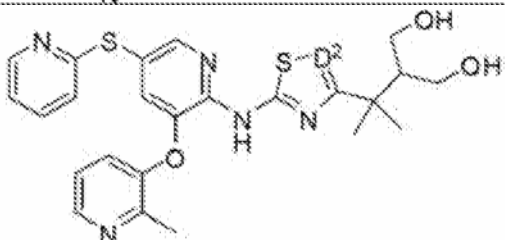
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

107  
107A



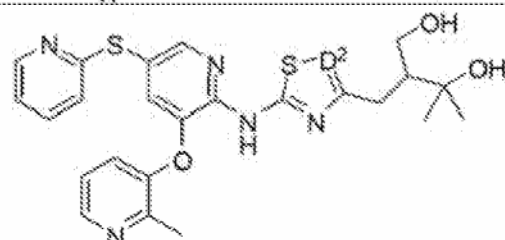
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

108  
108A



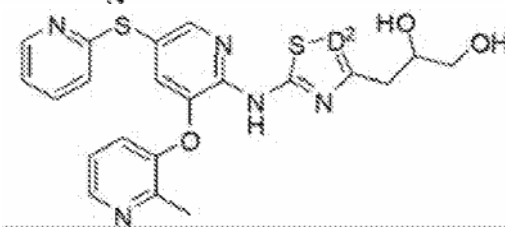
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

109  
109A



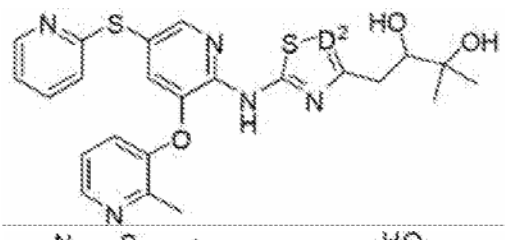
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

110  
110A



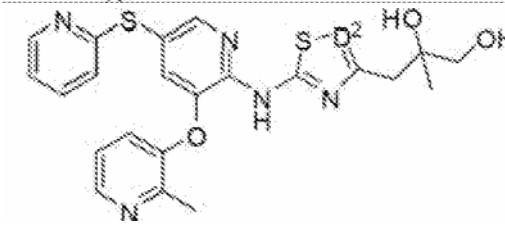
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

111  
111A



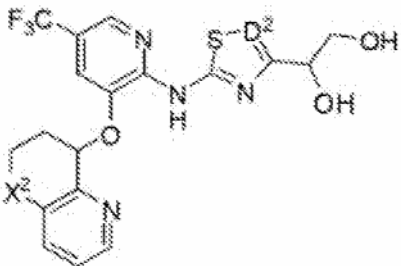
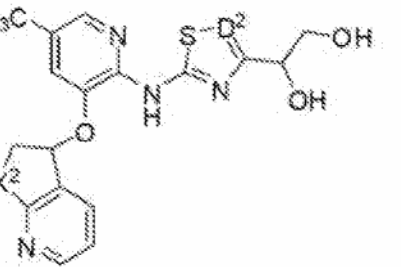
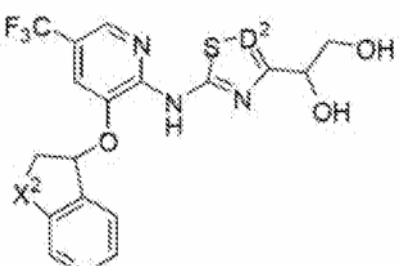
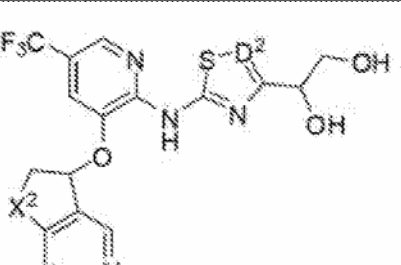
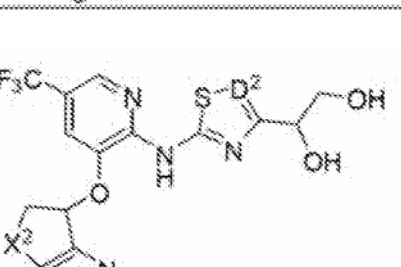
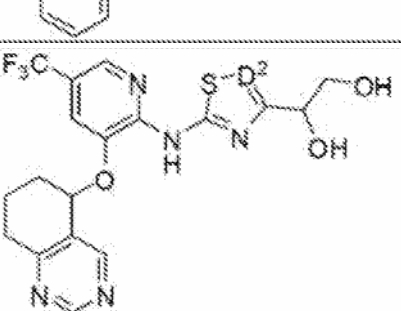
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

112  
112A

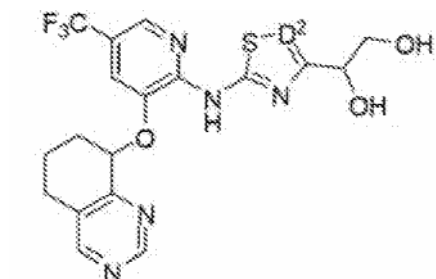


$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

113 113A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
114 114A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
115 115A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
116 116A		$D^2 = CH$ $D^2 = N$
117A 117B 117C 117D		$D^2 = CH$ $X = CH_2$ $D^2 = CH_2$ $X = O$ $D^2 = N$ $X = CH_2$ $D^2 = N$ $X = O$
118A 118B 118C 118D		$D^2 = CH$ $X = CH_2$ $D^2 = CH_2$ $X = O$ $D^2 = N$ $X = CH_2$ $D^2 = N$ $X = O$
119A 119B 119C 119D		$D^2 = CH$ $X = CH_2$ $D^2 = CH_2$ $X = O$ $D^2 = N$ $X = CH_2$ $D^2 = N$ $X = O$

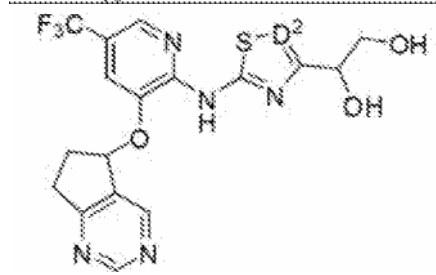
120A		D <sup>2</sup> = CH
120B		X = CH <sub>2</sub>
120C		D <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub>
120D		X = O
121A		D <sup>2</sup> = CH
121B		X = CH <sub>2</sub>
121C		D <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub>
121D		X = O
122A		D <sup>2</sup> = CH
122B		X = CH <sub>2</sub>
122C		D <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub>
122D		X = O
123A		D <sup>2</sup> = CH
123B		X = CH <sub>2</sub>
123C		D <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub>
123D		X = O
124A		D <sup>2</sup> = CH
124B		X = CH <sub>2</sub>
124C		D <sup>2</sup> = CH <sub>2</sub>
124D		X = O
125		D <sup>2</sup> = CH
125A		D <sup>2</sup> = N

126  
126A



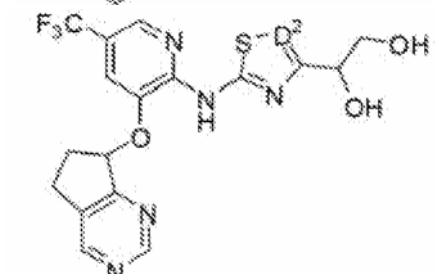
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

127  
127A



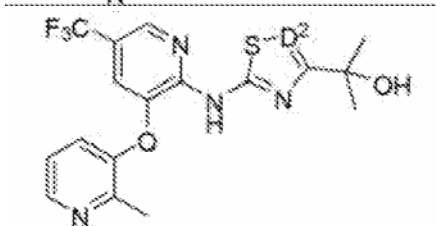
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

128  
128A



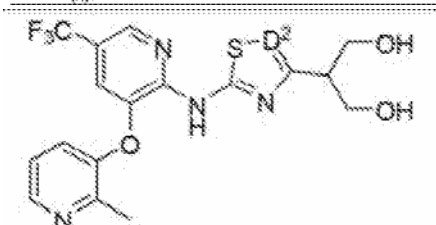
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

129  
129A



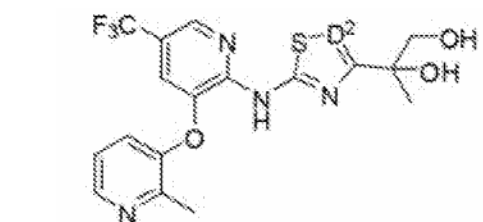
$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

130  
130A

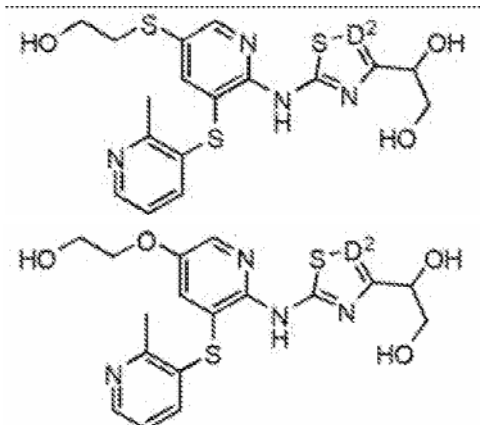
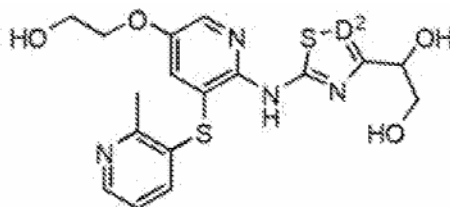


$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

131  
131A

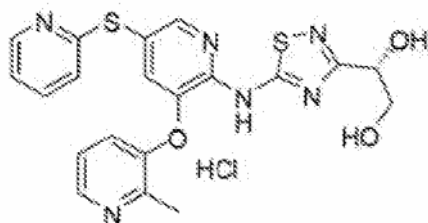


$D^2 = CH$   
 $D^2 = N$

132  
132A $D^2 = CH$   
 $D^2 = N$ 133  
133A $D^2 = CH$   
 $D^2 = N$ 

## Приклад 134

(S)-1-(5-(3-(2-Метилпіридин-3-ілокси)-5-[піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлорид



Стадія А: До 600 мл ДМФА в 4-горлій круглдонній колбі об'ємом 3000 мл, обладнаній механізмом верхньої мішалки, в атмосфері азоту додають 2-метилпіридин-3-ол (71,8 г, 658 ммоль), і реакційну суміш охолоджують до 2° С. Додають 60% натрію гідрид (26,3 г, 658 ммоль) з такою швидкістю, щоб внутрішня температура не перевищувала 10° С. протягом 30 хв. Реакційну суміш перемішують, поки вона нагрівається до кімнатної температури протягом 1 год. До реакційної суміші додають 5-бром-3-нітропіколінонітрил (150 г, 658 ммоль) у вигляді розчину в 400 мл ДМФА двома порціями, і реакційну суміш витримують при кімнатній температурі протягом 1,5 год. До реакційної суміші при кімнатній температурі порціями додають піридин-2-тіол (73,1 г, 658 ммоль) у вигляді твердої речовини, і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв до розчинення матеріалу. Реакційну суміш охолоджують до 3° С, і натрію гідрид (26,3 г, 658 ммоль) знову додають порціями, з такою швидкістю, щоб внутрішня температура не перевищувалася вище 10° С (тривалість додавання 35 хв). Реакційну суміш знімають з водяної бані та нагрівають до кімнатної температури при перемішуванні протягом 12 год. Реакційну суміш розбавляють 4 об'ємами (8 л) сольового розчину. Суміш перемішують протягом 30 хв, і в цій точці утворюється тверда речовина. Тверду речовину відфільтровують, і фільтрат екстрагують метил-трет-бутиловим ефіром (МТБЕ, МТБЕ, загальний об'єм 10 л). Фракцію МТБЕ упарюють під вакуумом. Тверду речовину поєднують з упареним матеріалом та розчиняють в етилацетаті (3 л). Фракцію EtOAc промивають сольовим розчином (4 x 1 л), сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють під вакуумом. Одержану речовину мелють на порошок та сушать під вакуумом протягом 4 год. Матеріал переносять в 30 мл МТБЕ/10 г продукту, і реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. Тверду речовину відфільтровують та сушать під вакуумом (2 год). Маточник упарюють та розтирають з МТБЕ (така ж пропорція розведення). Тверді речовини об'єднують та сушать протягом 3 год під вакуумом з одержанням 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінонітрилу (181 г, 85%).

Стадія Б: До конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (90 мл), охолодженої на льодяній бані, порціями додають 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінонітрил (43 г, 130 ммоль) з такою швидкістю, щоб внутрішня температура не перевищувала 50° С, але й не опускалася нижче 25° С. Після завершення додавання, суміш перемішують на льодяній бані до тих пір, поки реакційна суміш почне охолоджуватися, і в цій точці реакційну суміш знімають з льодяної бані і нагрівають до 50° С. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та повільно додають до суміші води з льодом протягом 3 хв (приблизно 1400 мл 30% льоду у воді). Суміш додатково охолоджують

на льодяній бані до 5° С і нейтралізують до рН 10 за допомогою 4 М розчину NaOH (приблизно 800 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче 20° С; в цій точці утворюється тверда речовина. Суміш перемішують протягом 20 хв. Суміш фільтрують і промивають МТБЕ (5 x 150 мл), гексаном (5 x 100 мл), та сушать під вакуумом з одержанням 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-

5 (піридин-2-ілтіо)піколінамід (43 г, 96%).  
 Стадія В: В 3-горлу круглодонну колбу об'ємом 2 л вміщують 2 М водний розчин натрію гідроксиду (343 мл, 686 ммоль), і розчин охолоджують на льодяній бані. Додають бром (12 мл, 257 ммоль), і суміш перемішують протягом 30 хв, після чого льодяну баню забирають. 3-(2-Метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінамід (58 г, 171 ммоль) додають у вигляді суспензії в приблизно 600 мл діоксану єдиною порцією. Після проходження 30 хв, додають конц. HCl порціями по 1 мл до рН ~1. Реакційну суміш перемішують протягом 15 хв та 4 н розчин NaOH додають до розчину до рН ~10. Водну суміш екстрагують етилацетатом (3 x 750 мл), промивають водою (2 x 250 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Матеріал сушать під вакуумом при 50° С<sub>Н</sub> в цій точці утворюється  
 10 тверда речовина червоного кольору. Тверду речовину розтирають з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (приблизно 40 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> на 5 г матеріалу), і тверду речовину відфільтровують. Тверду речовину промивають CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та сушать під вакуумом при 50° С. Фільтрат упарюють під вакуумом, і матеріал очищують на силікагелі (3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням твердої речовини червоного кольору. Дві одержані порції поєднують з одержанням 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-аміну (24 г, 45%).  
 20

Стадія Д: До 1000 мл води демінералізованої додають гідроксиламіну гідрохлорид (51,0 г, 734 ммоль), і суміш перемішують протягом 5 хв. Додають карбонат натрію (38,1 г, 360 ммоль) трьома великими порціями, і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. ТГФ (700 мл) додають до реакційної суміші, і (R)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегід (125 г, 734 ммоль)  
 25 додають у вигляді однієї порції в 800 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішують протягом 4 год та виливають у ділильну лійку об'ємом 4 л, і фракції розділяють. Водну фракцію двічі екстрагують МТБЕ (загальний об'єм приблизно 3000 мл). Об'єднані органічні фракції промивають водою (700 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над MgSO<sub>4</sub> та упарюють під вакуумом з одержанням (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксиму (135 г, 99%) у вигляді прозоро в'язкого масла.  
 30

Стадія Д: В 4-хгорлу круглодонну колбу об'ємом 2 л додають (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксим (135,1 г, 729,4 ммоль) і 750 мл ДМФА. Реакційну суміш вміщують на водяну баню, і 1-хлорпіролідін-2,5-діон (97,40 г, 729,4 ммоль) додають порціями протягом 2 хв. Реакційну суміш перемішують на водяній бані протягом 3 год, після чого розбавляють 2 л МТБЕ  
 35 і промивають 1 л води. Водну фракцію екстрагують 500 мл МТБЕ. Об'єднані органічні фракції промивають водою (5 x 800 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням додаткової порції (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 98%) у вигляді зеленого в'язкого масла.

Стадія Е: В 4-хгорлу колбу об'ємом 5 л додають (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (158 г, 719 ммоль) в 2,3 л тетрагідрофурану. Матеріал охолоджують до 3° С, і додають метансульфонілхлорид (56,1 мл, 719 ммоль) порціями по 10 мл протягом 10 хв. N-Етил-N-ізопропілпропан-2-амін (126 мл, 719 ммоль) додають крізь лійку для додавання протягом 12 хв. Реакційну суміш перемішують на льодяній бані протягом 30 хв, і далі при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрують, і тверду речовину  
 45 промивають МТБЕ (приблизно 3 л). Фільтрат упарюють, і залишок очищують на силікагелі (суміш гексан/EtOAc від 7:1 до 3:1) з одержанням масла, яке повільно затвердіває під вакуумом. Тверду речовину подрібнюють з використанням ступки і пестика, промивають гексаном (приблизно 1000 мл) та сушать з одержанням (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 531 ммоль, вихід 73,8%) у вигляді білої  
 50 твердої речовини.

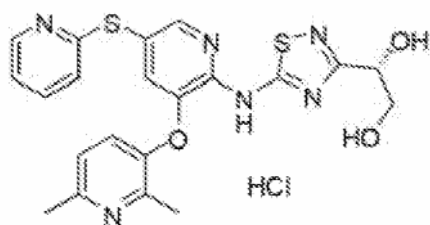
Стадія Ж: До 700 мл ацетонітрилу додають натрію ізотіоціанат (12,5 г, 155 ммоль), піридин (25,2 мл, 309 ммоль) та (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (38,4 г, 129 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 60° С, витримуючи при цій температурі протягом 15 хв (утворюється біла тверда речовина). До суміші додають 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-амін (32 г, 103 ммоль) у вигляді твердої речовини, і реакційну суміш перемішують протягом 14 год при 60° С. Реакційну суміш охолоджують та упарюють під вакуумом. Залишок розподіляють між EtOAc та 1 н розчином NaOH. Водну суміш (основна, приблизно 700 мл) двічі екстрагують етилацетатом (загальний об'єм 3000 мл). Об'єднані органічні фракції промивають 1 н розчином NaOH (300 мл) і сольовим  
 60 розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом. Залишок

очищують хроматографією приблизно на 1 кг силікагелю з використанням суміші EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) з вмістом 1% MeOH як елюенту з одержанням (S)-N-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтію)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (38,7 г, 72,4 ммоль, вихід 70,2%).

Стадія 3: До 1 л абсолютного етанолу додають (S)-N-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтію)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (41 г, 76,7 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 80° С. Додають 41 мл водного HCl (11,6 мл конц. HCl розбавляють водою). Після проходження 2 год, одержаний твердий матеріал фільтрують в гарячому вигляді, промивають етанолом (200 мл) та сушать під вакуумом з одержанням сирого продукту у вигляді твердої речовини, що містить приблизно 2% початкового матеріалу. Тверду речовину суспендують в етанолі (1 л) та нагрівають до 80 °С з наступним додаванням 41 мл водного HCl (11,6 мл конц. HCl розбавляють водою). Після проходження 3,5 год одержаний твердий матеріал фільтрують в гарячому вигляді, промивають етанолом (200 мл) та сушать під вакуумом з одержанням (S)-1-(5-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтію)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлориду (35 г, 85%). Мас-спектр (хімічна іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду = 455,2 (M+H-HCl).

#### Приклад 135

(S)-1-(5-(3-(2,6-Диметилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтію)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлорид



Стадія А: При 0° С до розчину 2,6-диметилпіридин-3-олу (10 г, 81,2 ммоль) в ДМФА (50мл) додають натрію гідрид (60% дисперсія в маслі, 3,4 г, 85 ммоль). Після проходження 15 хв додають 5-бром-3-нітропіколінонітрил (18,5 г, 81 ммоль), і суміші дозволяють повільно нагрітись до кімнатної температури. Реакційну суміш повільно додають до 500 мл води при швидкому перемішуванні. Утворюється тверда речовина світло-червоного кольору, після чого утворюється смолистий матеріал. Смоли екстрагують етилацетатом, органічні фракції промивають сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням 5-бром-3-(2,6-диметилпіридин-3-ілокси)піколінонітрилу (25 г, 82 ммоль, вихід 101%).

Стадія Б: До 5-бром-3-(2,6-диметилпіридин-3-ілокси)піколінонітрилу (25 г, 82 ммоль) додають концентровану сірчану кислоту (25мл), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш виливають на лід (500 мл), і водну суміш нейтралізують з використанням 50% розчину NaOH. Тверда речовина утворюється при pH 7. Тверду речовину збирають та сушать під вакуумом з одержанням 3-(2,6-диметилпіридин-3-ілокси)-5-метилпіколінамід (24,2 г, 92%).

Стадія В: При 0° С до розчину NaOH (150 мл, 2 М) додають бром (14,4 г, 90 ммоль), з наступним додаванням 3-(2,6-диметилпіридин-3-ілокси)-5-метилпіколінамід (24 г, 75 ммоль) у вигляді розчину в діоксані (300 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год, і далі при 80° С, витримуючи при цій температурі протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, підкислюють до pH 1 за допомогою конц. HCl. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год та підлужують до pH 10 з використанням 2 М розчину NaOH. Водну фракцію екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням 5-бром-3-(2,6-диметилпіридин-3-ілокси)піридин-2-аміну (20,5 г, 92%).

Стадія Г: В колбу об'ємом 250 мл вміщують 5-бром-3-(2,6-диметилпіридин-3-ілокси)піридин-2-амін (5,00 г, 17,66 ммоль) і ТГФ (100 мл) та продувають азотом. Розчин охолоджують до -78° С, додають метиллітій (1,6 М в гексані, 12,7 мл, 20,4 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 5 хв. Додають бутиллітій (2,5 М в гексані, 8,1 мл, 20,4 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 10 хв при -78° С (утворюється тверда речовина). Додають 2-(2-(піридин-3-іл)дисульфаніл)піридин (4,49 г, 20,4 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 18 год. Реакційну суміш виливають у водний розчин NH<sub>4</sub>Cl, екстрагують етилацетатом, промивають сольовим розчином, сушать над MgSO<sub>4</sub> та

упарюють під вакуумом. Залишок очищують на силікагелі (5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням 3-(2,6-диметилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-аміну (3,5 г, 63%).

Стадія Д: В 1000 мл води демінералізованої додають гідроксиламіну гідрохлорид (51,0 г, 734 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 5 хв. Додають карбонат натрію (38,1 г, 360 ммоль) у вигляді трьох великих порцій, і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. ТГФ (700 мл) додають до реакційної суміші, і додають (R)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегід (125 г, 734 ммоль) у вигляді однієї порції в 800 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішують протягом 4 год, виливають у ділильну лійку об'ємом 4 л, і шари розділяють. Водну фракцію двічі екстрагують МТБЕ (загальний об'єм приблизно 3000 мл). Об'єднані органічні фракції промивають водою (700 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксиму (135 г, 99%) у вигляді прозорого в'язкого масла.

Стадія Е: В 4-хгорлу круглодонну колбу об'ємом 2 л вміщують (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксим (135,1 г, 729,4 ммоль) та розчиняють в 750 мл ДМФА. Реакційну суміш вміщують на водяну баню, та 1-хлорпіролідін-2,5-діон (97,40 г, 729,4 ммоль) додають порціями протягом 2 хв. Реакційну суміш перемішують на водяній бані протягом 3 год, після чого розбавляють 2 л МТБЕ і промивають 1 л води. Водну фракцію екстрагують 500 мл МТБЕ. Об'єднані органічні фракції промивають водою (5 x 800 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням додаткової кількості (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 98%) у вигляді в'язкого масла зеленого кольору.

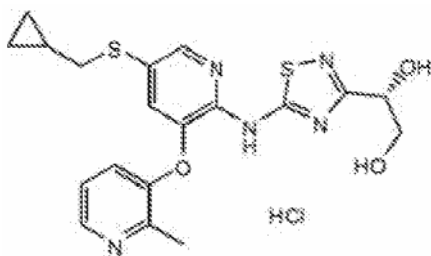
Стадія Ж: В 4-хгорлу колбу об'ємом 5 л вміщують (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (158 г, 719 ммоль) в 2,5 л тетрагідрофурану. Матеріал охолоджують до 3° С, і додають метансульфонілхлорид (56,1 мл, 719 ммоль) порціями по в 10 мл протягом 10 хв. Далі, N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (126 мл, 719 ммоль) додають крізь лійку для додавання протягом 12 хв. Реакційну суміш перемішують на льодяній бані протягом 30 хв, і далі при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрують, і тверді речовини промивають МТБЕ (приблизно 3 л). Фільтрат упарюють, і залишок очищують на силікагелі (гексан/EtOAc, від 7:1 до 3:1) з одержанням масла, яке повільно затвердіває під вакуумом. Тверду речовину подрібнюють з використанням ступки і пестика, промивають гексаном (приблизно 1000 мл) та сушать з одержанням (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 531 ммоль, вихід 73,8%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія З: До розчину натрію ізотіоціанату (0,24 г, 3,0 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) додають піридин (0,51 г, 6,5 ммоль) з наступним додаванням (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (0,77 г, 2,6 ммоль), і реакційну суміш перемішують при 60° С, витримуючи при цій температурі протягом 20 хв, з наступним додаванням 3-(2,6-диметилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-аміну (0,70 г, 2,2 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом ночі при 60° С. Реакційну суміш упарюють під вакуумом, і залишок розподіляють між EtOAc та 2 М NaOH. Об'єднані органічні фракції промивають сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом. Матеріал очищують на силікагелі (30% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням (S)-N-(3-(2,6-диметилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (0,50 г, 0,91 ммоль, вихід 42%).

Стадія І: До розчину (S)-N-(3-(2,6-диметилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (0,70 г, 1,3 ммоль) в етанолі (20 мл) додають конц. HCl (2,4 мл), і реакційну суміш нагрівають до 80° С, витримуючи при цій температурі протягом 2 год. Реакційну суміш упарюють, і матеріал розтирають з EtOH. Тверду речовину додатково очищують обернено-фазовою ВЕРХ з одержанням чистого продукту. Продукт переносять в етанол, і додають HCl (2 М розчин в ефірі). Суміш перемішують протягом 2 год, упарюють під вакуумом та сушать під вакуумом з одержанням продукту у вигляді солі HCl (73,2 мг, 12%). Мас-спектр (хімічна іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду-469,2 (M+H-HCl).

Приклад 136

(S)-1-(5-(5-(Циклопропілметилтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлорид



Стадія А: До розчину 2-метилпіридин-3-олу (11,8 г, 108 ммоль) в ДМФА при 0° С додають маленькими порціями натрію гідрид (60% дисперсія в маслі, 4,32 г, 108 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. До одержаної суміші додають 5-бром-3-нітропіколінонітрил (24,6 г, 108 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у воду (1000 мл) і водну фракцію екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають водою (3х) і сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінонітрилу (15 г, 48%).

Стадія Б: До 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінонітрилу (15 г, 52 ммоль) додають конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 мл), суспензію перемішують протягом ночі, після чого матеріал повністю розчиняється. Реакційну суміш виливають маленькими порціями у воду з температурою 0° С. Підтримуючи температуру нижче 20° С, водний шар підлучують додаванням гранул NaOH до рН ~5; в цій точці утворюється тверда речовина. Тверду речовину відфільтровують, і залишковий водний шар екстрагують етилацетатом. Органічні фракції, поєднані з твердою речовиною, промивають сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінамід (11 г, 69%).

Стадія В: До розчину NaOH (2 М, 90 мл, 182 ммоль) при 0° С додають бром (8,71 г, 54 ммоль), і реакційну суміш перемішують при 0° С, витримуючи при цій температурі протягом 30 хв. До одержаної суміші додають 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінамід (1 1,2 г, 36,3 ммоль) в діоксані (100 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год з наступним нагріванням до 80° С, витримуючи при цій температурі протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та підкислюють до рН 1 з використанням конц. HCl. Реакційну суміш підлучують; осаджується тверда речовина. Тверду речовину відфільтровують та сушать під вакуумом з одержанням 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-аміну (4,1 г, 41%).

Стадія Г: В 1000 мл води демінералізованої додають гідроксиламіну гідрохлорид (51,0 г, 734 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 5 хв. Додають карбонат натрію (38,1 г, 360 ммоль) трьома великими порціями, і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. ТГФ (700 мл) додають до реакційної суміші, і (R)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегід (125 г, 734 ммоль) в 800 мл тетрагідрофурану додають у вигляді однієї порції. Реакційну суміш перемішують протягом 4 год, після чого виливають у ділильну лійку об'ємом 4 л. Шари розділяють, і водну фракцію двічі екстрагують МТБЕ (загальний об'єм приблизно 3000 мл). Об'єднані органічні фракції промивають водою (700 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксиму (135 г, 99%) у вигляді прозорого в'язкого масла.

Стадія Д: В 4-хгорлу круглодонну колбу об'ємом 2 л вміщують (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксим (135,1 г, 729,4 ммоль), розчиняють в 750 мл ДМФА. Реакційну суміш вміщують на водяну баню та 1-хлорпіролідін-2,5-діон (97,40 г, 729,4 ммоль) додають порціями протягом 2 хв. Реакційну суміш вміщують на водяну баню на 3 год. Реакційну суміш розбавляють 2 л МТБЕ і промивають 1 л води. Водну фракцію екстрагують 500 мл МТБЕ. Об'єднані органічні фракції промивають водою (5 x 800 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над MgSO<sub>4</sub> та упарюють під вакуумом з одержанням додаткової кількості (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 98%) у вигляді в'язкого масла зеленого кольору.

Стадія Е: В 4-хгорлу колбу об'ємом 5 л додають (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (158 г, 719 ммоль) в 2,5 л тетрагідрофурану. Матеріал охолоджують до 3° С, і додають метансульфонілхлорид (56,1 мл, 719 ммоль) порціями по 10 мл протягом 10 хв. Далі, N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (126 мл, 719 ммоль) додають крізь лійку для додавання протягом 12 хв. Реакційну суміш перемішують на льодяній бані протягом 30 хв, і далі при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрують, і тверді речовини промивають МТБЕ (приблизно 3 л). Фільтрат упарюють, і залишок очищують на силікагелі (3 кг

кремнію діоксиду, суміш гексан/EtOAc, від 7:1 до 3: 1) з одержанням масла, яке повільно затвердіває під вакуумом. Тверду речовину подрібнюють з використанням ступки і пестика, промивають гексаном (приблизно 1000 мл) та сушать з одержанням (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 531 ммоль, 73,8% вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія Ж: В 100 мл ацетонітрилу додають натрію тіоізоціанат (1,5 г, 20 ммоль), піридин (3,5 г, 44 ммоль), з наступним додаванням (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (5,2 г, 18 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 60° С, витримуючи при цій температурі протягом 30 хв. Додають 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-амін (4,1 г, 15 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 60° С, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Реакційну суміш упарюють до ¼ об'єму, і залишок розподіляють між EtOAc та водою, підлужують за допомогою 1 н розчину NaOH. Органічну фракцію відокремлюють, і водну фракцію екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом. Матеріал очищують на силікагелі (25% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням (S)-N-(5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (5,4 г, 73%).

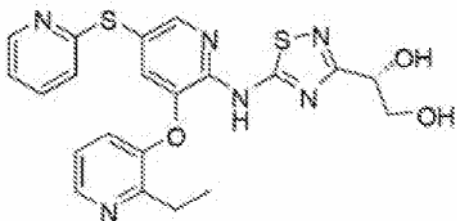
Стадія 3: До розчину (S)-N-(5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (3,1 г, 6,14 ммоль) в діоксані (30 мл) при безперервному пропусканні азоту додають Ханфос (0,177 г, 0,303 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,14 г, 0,153 ммоль), метил 3-меркаптопропаноат (0,73 г, 6,14 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (1,17 мл, 6,45 ммоль), і реакційну суміш нагрівають протягом ночі при 80° С. Реакційну суміш упарюють під вакуумом, і залишок очищують на силікагелі (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням (S)-метил-3-(6-(3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-іламіно)-5-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-3-ілтїо)пропаноату (2,3 г, 68%).

Стадія І: До розчину (S)-метил-3-(6-(3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-іламіно)-5-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-3-ілтїо)пропаноату (0,428 г, 0,787 ммоль) в ТГФ (20 мл) додають калію 2-метилпропан-2-олят (1 М в ТГФ, 2,36 мл, 2,36 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 хв. (Бромметил)циклопропан (0,106 г, 0,787 ммоль) додають з наступним додаванням ДМФА (5 мл), і реакційну суміш перемішують протягом 1 год при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають в етилацетат (500 мл) та органічну фракцію промивають 1:1 розчин води, 1 н розчином NaOH (загальний об'єм 100 мл) і сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом. Залишок очищують на силікагелі (40% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням (S)-N-(5-(циклопропілметилтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (0,30 г, 0,586 ммоль, вихід 74,5%).

Стадія К: До розчину (S)-N-(5-(циклопропілметилтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-3-аміну (0,30 г, 0,586 ммоль) в етанолі (20 мл) додають 1 М HCl (0,87 мл), і реакційну суміш нагрівають до 80° С, витримуючи при цій температурі протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджують та упарюють під вакуумом, і тверду речовину розтирають етанолом. Тверду речовину сушать під вакуумом з одержанням (S)-1-(5-(5-(циклопропілметилтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол (0,146 г, 0,338 ммоль, вихід 57,7%) як моносіть HCl. Мас-спектр (хімічна іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду = 432,0 (M+H-HCl).

#### Приклад 137

(S)-1-(5-(3-(2-Етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол



Стадія А: 2-Бромпіридин-3-ілу ацетат (10 г, 46 ммоль) розчиняють в ТГФ (80 мл) та триетиламін (32 мл, 231 ммоль), етинілтриметилсилан (19,5 мл, 139 ммоль) та CuI (0,44 г, 2,3 ммоль) додають. Суміш дегазують аргонном протягом 15 хв, після чого додають PdCl<sub>2</sub>(PPhs)<sub>2</sub> (1,6 г, 2,3 ммоль), і суміш перемішують в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом, розчиняють в 25% EtOAc в гексані, фільтрують

та очищують на силікагелі (25% етилацетату в гексані) з одержанням 2-((триметилсиліл)етиніл)піридин-3-ілу ацетату (9,7 г, 41 ммоль).

Стадія Б: До розчину 2-((триметилсиліл)етиніл)піридин-3-ілу ацетату (9,5 г, 41 ммоль) в ТГФ (200 мл) додають воду (25 мл). Реакційну суміш охолоджують до 0° С та додають ТБАФ (1 М, 45 мл, 45 ммоль). Суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 1 год. Додають воду (100 мл), і об'єм зменшують наполовину. Продукт екстрагують ефіром (3 x 100 мл), промивають сольовим розчином та сушать над магнію сульфатом. Розчин упарюють під вакуумом з одержанням 2-етинілпіридин-3-ілу ацетату (5,5 г, 34 ммоль) у вигляді олії світло-коричневого кольору.

Стадія В: До розчину 2-етинілпіридин-3-ілу ацетату (5,0 г, 31 ммоль) в етанолі (50 мл) додають PtO<sub>2</sub> (0,50 г, 2,2 ммоль). Суміш дегазують азотом та вміщують під двошаровий балон з воднем. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв, після чого фільтрують та упарюють під вакуумом з одержанням 2-етилпіридин-3-ілу ацетату (5,1 г, 31 ммоль), який застосовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія Г: До розчину 2-етилпіридин-3-ілу ацетату (5,1 г, 31 ммоль) в етанолі (50 мл) додають 3 М розчин LiOH (50 мл, 150 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш упарюють до сухого стану та очищують на силікагелі (10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням 2-етилпіридин-3-олу (2,5 г, 20 ммоль).

Стадія Д: До розчину 2-етилпіридин-3-олу (2,5 г, 20,3 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0° С додають натрію гідриду (0,512 г, 21,3 ммоль). Після проходження 15 хв, додають 5-бром-3-нітропіколінонітрил (4,63 г, 20,3 ммоль), і суміші дозволяють повільно нагрітися до кімнатної температури і перемішують протягом 2 год. Додають піридин-2-тіол (0,804 г, 7,23 ммоль) з наступним додаванням натрію гідриду (0,182 г, 7,60 ммоль), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають воду (200 мл), і суміш екстрагують діетиловим ефіром (3 x 100 мл), промивають сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищують на силікагелі (25–75% EtOAc в гексані) з одержанням 3-(2-етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінонітрил (1,4 г, 4,19 ммоль).

Стадія Е: 3-(2-Етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінонітрил (1,4 г, 4,19 ммоль) перемішують в концентрованій сірчаній кислоті (10 мл) протягом ночі при кімнатній температурі. Додають лід (100 г), і розчин нейтралізують з використанням 4 М NaOH. При необхідності додають лід для підтримання температури нижче 20° С. Продукт екстрагують етилацетатом, промивають сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 3-(2-етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінамід (1,4 г, 4,2 ммоль).

Стадія Ж: 1 М розчин NaOH (10,6 мл, 21,2 ммоль) охолоджують до 0° С, додають бром (0,38 мл, 7,4 ммоль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додають діоксан (15 мл), з наступним додаванням 3-(2-етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінамід (1,50 г, 4,25 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додають конц. HCl до pH розчину 1, і суміш перемішують протягом 5 хв. Реакцію суміші доводять до лужної за допомогою 1 М NaOH, і продукт екстрагують в етилацетат (3 x 100 мл). Об'єднані органічні фракції промивають сольовим розчином та сушать над магнію сульфатом. Розчин упарюють та очищують на силікагелі (50–100% EtOAc в гексані) з одержанням 3-(2-етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-аміну (0,620 г, 1,91 ммоль).

Стадія З: В 1000 мл води демінералізованої додають гідроксиламіну гідрохлорид (51,0 г, 734 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 5 хв. Додають карбонат натрію (38,1 г, 360 ммоль) трьома великими порціями, і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. Додають ТГФ (700 мл) до реакційної суміші та (R)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегід (125 г, 734 ммоль) додають у вигляді єдиної порції в 800 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішують протягом 4 год, після чого виливають у ділильну лійку об'ємом 4 л, і шари розділяють. Водну фракцію двічі екстрагують МТБЕ (загальний об'єм приблизно 3000 мл). Об'єднані органічні фракції промивають водою (700 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксиму (135 г, 99%) у вигляді прозорого в'язкого масла.

Стадія І: В 4-хгорлу круглодонну колбу об'ємом 2 л додають (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегід оксиму (135,1 г, 729,4 ммоль) та 750 мл ДМФА. Реакційну суміш вміщують на водяну баню та додають порціями 1-хлорпіролідін-2,5-діон (97,40 г, 729,4 ммоль) протягом 2 хв. Реакційну суміш вміщують на водяну баню на 3 год. Реакційну суміш розбавляють 2 л МТБЕ і промивають 1 л води. Водну фракцію екстрагують 500 мл МТБЕ, і об'єднані органічні фракції промивають водою (5 x 800 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням додаткової кількості (R)-N-гідрокси-1,4-

діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 98%) у вигляді в'язкого масла зеленого кольору.

Стадія К: В 4-хгорлу колбу об'ємом 5 л додають (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (158 г, 719 ммоль) в 2,5 л тетрагідрофурану. Матеріал охолоджують до 3° С та метансульфонілхлорид (56,1 мл, 719 ммоль) додають порціями по 10 мл протягом 10 хв.

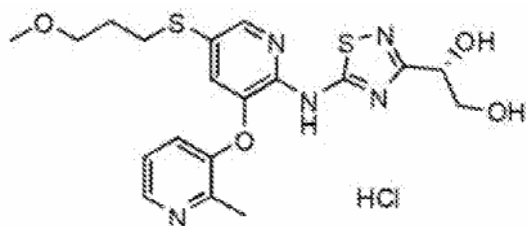
Далі, N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (126 мл, 719 ммоль) додають крізь лійку для додавання протягом 12 хв. Реакційну суміш перемішують на льодяній бані протягом 30 хв, і далі при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрують, і тверді речовини промивають МТБЕ (приблизно 3 л). Фільтрат упарюють, і залишок очищують хроматографією (3 кг кремнію діоксиду, гексан/ЕтОАс, від 7:1 до 3:1) з одержанням масла, яке повільно затвердіває під вакуумом. Тверду речовину подрібнюють з використанням ступки і пестика, промивають гексаном (приблизно 1000 мл) та сушать з одержанням (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (158 г, 531 ммоль, 73,8% вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія Л: (R)-N-(Метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (0,854 г, 2,87 ммоль), піридин (0,618 мл, 7,64 ммоль) та натрію тіоціанат (0,310 г, 3,82 ммоль) розчиняють в ацетонітрилі (10 мл). Розчин нагрівають до 60° С, витримуючи при цій температурі протягом 30 хв. Додають 3-(2-етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-амін (0,620 г, 1,91 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 60° С, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Розчин гасять насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , екстрагують етилацетатом (3 x 100 мл), промивають сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом та упарюють. Матеріал очищують на силікагелі (25–100% етилацетату в гексані) з одержанням (S)-N-(3-(2-етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (0,600 г, 1,09 ммоль).

Стадія М: (S)-N-(3-(2-Етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (0,600 г, 1,09 ммоль) розчиняють в етанолі (25 мл) та водою (600 мг) та конц.  $\text{HCl}$  (600 мг) додають. Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 2 год, упарюють під вакуумом, розчиняють та упарюють з  $\text{EtOH}$  (2 x 50 мл). Матеріал розтирають з ацетонітрилом з одержанням (S)-1-(S-(3-(2-етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу (0,420 г, 0,90 ммоль, 82%) у вигляді твердої речовини. Мас-спектр (хімічна іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду = 469,1 ( $\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$ ).

Приклад 138

(S)-1-[5-(5-(3-Метоксипропілтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлорид



Стадія А: До розчину 2-метилпіридин-3-олу (11,8 г, 108 ммоль) в ДМФА при 0° С додають маленькими порціями натрію гідрид (60% дисперсія в маслі, 4,32 г, 108 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. До одержаної суміші додають 5-бром-3-нітропіколінонітрил (24,6 г, 108 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у воду (1000 мл), і водну фракцію екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають водою і сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінонітрилу (15 г, 48%).

Стадія Б: До 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінонітрилу (15 г, 52 ммоль) додають конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (30 мл), і суспензію перемішують протягом ночі, і в цій точці матеріал повністю розчиняється. Реакційну суміш виливають маленькими порціями у воду при 0° С. Підтримуючи температуру нижче 20° С, водний шар підлучують приблизно до рН 5 додаванням гранул  $\text{NaOH}$ ; в цій точці утворюється тверда речовина. Тверду речовину відфільтровують, і залишкову водну фракцію екстрагують етилацетатом. Органічні фракції, поєднані з твердою речовиною, промивають сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінаміду (11 г, 69%).

Стадія В: До розчину NaOH (2М, 90 мл, 182 ммоль) при 0° С додають бром (8,71 г, 54 ммоль), і реакційну суміш перемішують при 0° С, витримуючи при цій температурі протягом 30 хв. До одержаної суміші додають 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінамід (11,2 г, 36,3 ммоль) в діоксані (100 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год з наступним нагріванням до 80° С, витримуючи при цій температурі протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та підкислюють до рН 1 з використанням конц. HCl. Реакційну суміш підлучують; осаджується тверда речовина. Тверду речовину відфільтровують та сушать під вакуумом з одержанням продукту — 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-аміну (4,1 г, 41%).

Стадія Г: В 1000 мл води демінералізованої додають гідроксиламіну гідрохлорид (51,0 г, 734 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 5 хв. Додають карбонат натрію (38,1 г, 360 ммоль) трьома великими порціями, і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. ТГФ (700 мл) додають до реакційної суміші, (R)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегід (125 г, 734 ммоль) додають у вигляді однієї порції в 800 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішують протягом 4 год, виливають у ділильну лійку об'ємом 4 л і шари розділяють. Водну фракцію двічі екстрагують МТБЕ (загальний об'єм приблизно 3000 мл). Об'єднані органічні фракції промивають водою (700 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксиму (135 г, 99%) у вигляді прозорого в'язкого масла.

Стадія Д: В 4-хгорлу круглодонну колбу об'ємом 2 л додають (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбоальдегіду оксим (135,1 г, 729,4 ммоль), розчинений в 750 мл ДМФА. Реакційну суміш вміщують на водяну баню та додають порціями 1-хлорпіролідін-2,5-діон (97,40 г, 729,4 ммоль) протягом 2 хв. Реакційну суміш вміщують на водяну баню на 3 год, після чого розбавляють 2 л МТБЕ і промивають 1 л води. Водну фракцію екстрагують 500 мл МТБЕ. Об'єднані органічні фракції промивають водою (5 x 800 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над MgSO<sub>4</sub> та упарюють під вакуумом з одержанням додаткової кількості (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 98%) у вигляді в'язкого масла зеленого кольору.

Стадія Е: В 4-хгорлу колбу об'ємом 5 л додають (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (158 г, 719 ммоль) в 2,5 л тетрагідрофурану. Матеріал охолоджують до 3° С, і додають метансульфонілхлорид (56,1 мл, 719 ммоль) порціями по 10 мл протягом 10 хв. Далі, додають N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (126 мл, 719 ммоль) крізь лійку для додавання протягом 12 хв. Реакційну суміш перемішують на льодяній бані протягом 30 хв, і далі при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрують, і тверді речовини промивають МТБЕ (приблизно 3 л). Фільтрат упарюють, і залишок очищують на силікагелі (3 кг кремнію діоксиду, суміш гексан/EtOAc від 7:1 до 3:1), з одержанням масла, яке повільно затвердіває під вакуумом. Тверду речовину подрібнюють з використанням ступки і пестика, промивають гексаном (приблизно 1000 мл) та сушать з одержанням (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 531 ммоль, вихід 73,8%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія Ж: В 100 мл ацетонітрилу додають натрію тіоізоціанат (1,5 г, 20 ммоль), піридин (3,5 г, 44 ммоль), з наступним додаванням (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (5,2 г, 18 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 60° С, витримуючи при цій температурі протягом 30 хв. Додають 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-амін (4,1 г, 15 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 60° С, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Реакційну суміш упарюють приблизно до ¼ об'єму, залишок розподіляють між EtOAc, і реакцію водної фракції доводять до лужної за допомогою 1 н розчину NaOH. Органічну фракцію відокремлюють, і водну фракцію екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають сольовим розчином, сушать над MgSO<sub>4</sub> та упарюють під вакуумом. Матеріал очищують на силікагелі (25% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням (S)-N-(5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (5,4 г, 73%).

Стадія З: До розчину (S)-N-(5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (3,1 г, 6,14 ммоль) в діоксані (30 мл) при безперервному пропусканні азоту додають Xantphos (0,177 г, 0,303 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,14 г, 0,153 ммоль), метил 3-меркаптопропаноат (0,73 г, 6,14 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (1,17 мл, 6,45 ммоль), і реакційну суміш нагрівають протягом ночі при 80° С. Реакційну суміш упарюють під вакуумом, і залишок очищують на силікагелі (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням (S)-метил-3-(6-(3-(і,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-іламіно)-5-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-3-ілітіо)пропаноату (2,3 г, 68%).

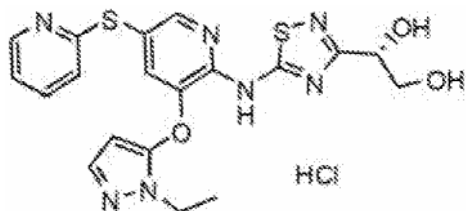
Стадія І: (S)-Метил-3-(6-(3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-іламіно)-5-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-3-ілтіо)пропаноат (105 мг, 0,19 ммоль) розчиняють в ТГФ (5 мл) та додають KOtBu (65 мг, 0,58 ммоль). Суміш збовтують протягом 30 хв, і додають 1-бром-3-метоксипропан (37 мг, 0,24 ммоль). Суміш збовтують протягом 1 год, розбавляють

етилацетатом, промивають розчином натрію бікарбонату і сольовим розчином, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (60–75% етилацетату в гексані) з одержанням (S)-N-(5-(3-метоксипропілтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (85 мг, вихід 83%) у вигляді склоподібної безбарвної твердої речовини.

Стадія К: (S)-N-(5-(3-метоксипропілтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (85 мг, 0,16 ммоль) розчиняють в етанолі (5 мл) та додають 1 М HCl (0,5 мл). Суміш нагрівають до 70° С та збовтують протягом 3 год. При охолодженні, реакційну суміш розбавляють етилацетатом, підлучують розчином карбонату натрію, промивають водою та сольовим розчином, сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та упарюють. Одержану тверду речовину розчиняють в невеликій кількості дихлорметану та обробляють 1 М HCl в ефірі. Після упарювання, (S)-1-(5-(5-(3-метоксипропілтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлорид (65 мг, вихід 90%) одержують у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр (хімічна іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду = 450,1 (M+H-HCl).

#### Приклад 139

(S)-1-(5-(3-(1-Етил-1Н-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлорид



Стадія А: В склянці об'ємом 1 л, етилгідразину оксалат (51,4 г, 342 ммоль) поєднують з водою (300 мл). До одержаної суспензії додають 50%, мас./об. розчин NaOH (75,5 г), щоб довести рН до 9,5 (за даними рН-метру). Суміш нагрівають до 40° С, і метил транс-3-метоксиакрилат (24,5 мл, 228 ммоль) додають по краплях протягом 1 год. рН доводять до 9,0–9,5 додаванням 50%, мас./об. розчину NaOH. Після закінчення додавання, суміш збовтують ще протягом 3 год при 40° С, періодично доводячи рН приблизно до 9,0–9,5. Суміш охолоджують до 5° С і фільтрують. Фільтрат упарюють приблизно до 150 мл, охолоджують до 5° С і фільтрують знову. Фільтрат підкислюють до рН 3-4 за допомогою 6 М HCl (45 мл) та екстрагують 8 разів сумішшю хлороформ/ізопропанол (3:1). Об'єднані екстракти сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та упарюють. Сирий продукт очищують на силікагелі (20% MeOH в EtOAc) з одержанням 1-етил-1Н-піразол-5-олу (18,3 г, вихід 71%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія Б: 5-Бром-3-нітропіколінонітрил (24,0 г, 105 ммоль), 1-етил-1Н-піразол-5-ол (13,0 г, 116 ммоль) та карбонат натрію (11,2 г, 105 ммоль) поєднують з ацетонітрилом (400 мл). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 20 год, після чого охолоджують до кімнатної температури, фільтрують та упарюють. Залишок розчиняють в етилацетаті (800 мл), промивають водою (3 x 200 мл) і сольовим розчином, сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та упарюють. Сирий матеріал очищують на силікагелі (суміш етилацетат/хлороформ/гексан 15:35:50, після чого 20:30:50) з одержанням 5-бром-3-(1-етил-1Н-піразол-5-ілокси)піколінонітрилу (16,4 г, вихід 53%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія В: 5-Бром-3-(1-етил-1Н-піразол-5-ілокси)піколінонітрил (16,1 г, 55 ммоль) та цезію карбонат (17,9 г, 55 ммоль) поєднують з ДМФА (160 мл), і піридин-тіол (6,1 г, 55 ммоль), розчинений в ДМФА (40 мл), додають по краплях протягом 30 хв. Суміш збовтують протягом 1 год, гасять насиченим розчином амонію хлориду та екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають водою і сольовим розчином, сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (20–35% етилацетату в гексані) з одержанням 3-(1-етил-1Н-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінонітрилу (16,6 г, вихід 93%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія Г: 3-(1-Етил-1Н-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінонітрил (16,6 г, 51,33 ммоль) охолоджують до -10° С і повільно додають конц. HCl (120 мл, 1440 ммоль), охолоджену до такої ж температури. Суміш збовтують на охолоджуючій бані до розчинення більшості твердих речовин (30 хв). Баню забирають, і суміш збовтують протягом 24 год. Потім суміш охолоджують до -10° С і повільно додають суміш льоду (150 г) та 50%, мас./об. розчин NaOH (120 мл), утримуючи температуру нижче 20° С, щоб довести рН приблизно до 12–13. Далі суміш двічі екстрагують дихлорметаном, і об'єднані органічні екстракти промивають розчином натрію бікарбонату, сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та упарюють з одержанням 3-(1-етил-1Н-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінамід (16,5 г, вихід 94%) у вигляді густого масла бурштинового кольору, яке з часом затвердіває.

Стадія Д: 3 М розчин КОН (15,99 мл, 47,98 ммоль) охолоджують на бані з температурою 0° С, додають бром (0,5120 мл, 9,996 ммоль) у вигляді однієї порції, і суміш перемішують протягом 15 хв. Розчин 3-(1-етил-1Н-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінамід (1,365 г, 3,998 ммоль) в діоксані (10 мл) додають, і одержану суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Більшу частину діоксану видаляють під вакуумом, і одержану водну суміш екстрагують етилацетатом. Органічний екстракт промивають водою, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням сирого 3-(1-етил-1Н-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-аміну (1,12 г, 3,574 ммоль, вихід 89,39%) (82% продукту та 18% початкового матеріалу, за даними РХ). Сирий продукт переносять безпосередньо на наступну стадію, без подальшого очищення.

Стадія Е: В 1000 мл води демінералізованої додають гідроксиламіну гідрохлорид (51,0 г, 734 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 5 хв. Додають карбонат натрію (38,1 г, 360 ммоль) трьома великими порціями, і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. ТГФ (700 мл) додають до реакційної суміші, та додають у вигляді однієї порції (R)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегід (125 г, 734 ммоль) в 800 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішують протягом 4 год, виливають у ділильну лійку об'ємом 4 л, і шари розділяють. Водну фракцію двічі екстрагують МТБЕ (загальний об'єм приблизно 3000 мл). Об'єднані органічні фракції промивають водою (700 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над MgSO<sub>4</sub> та упарюють під вакуумом з одержанням (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксиму (135 г, 99%) у вигляді прозорого в'язкого масла.

Стадія Ж: В 4-хгорлу круглодонну колбу об'ємом 2 л додають (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегід оксиму (135,1 г, 729,4 ммоль), розчинений в 750 мл ДМФА. Реакційну суміш вміщують на водяну баню, і 1-хлорпіролідін-2,5-діон (97,40 г, 729,4 ммоль) додають порціями протягом 2 хв. Реакційну суміш вміщують на водяну баню на 3 год, після чого розбавляють 2 л МТБЕ і промивають 1 л води. Водну фракцію екстрагують 500 мл МТБЕ. Об'єднані органічні фракції промивають водою (5 x 800 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над MgSO<sub>4</sub> та упарюють під вакуумом з одержанням додаткової кількості (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 98%) у вигляді в'язкого масла зеленого кольору.

Стадія З: В 4-хгорлу колбу об'ємом 5 л додають (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (158 г, 719 ммоль) в 2,5 л тетрагідрофурану. Матеріал охолоджують до 3° С, і метансульфонілхлорид (56,1 мл, 719 ммоль) додають порціями по 10 мл протягом 10 хв. Далі, N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (126 мл, 719 ммоль) додають крізь лійку для додавання протягом 12 хв. Реакційну суміш перемішують на льодяній бані протягом 30 хв, і далі при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрують, і тверді речовини промивають МТБЕ (приблизно 3 л). Фільтрат упарюють, і залишок очищують хроматографією (3 кг кремнію діоксиду, суміш гексан/EtOAc від 7:1 до 3:1) з одержанням масла, яке повільно затвердіває під вакуумом. Тверду речовину подрібнюють з використанням ступки і пестика, промивають гексаном (приблизно 1000 мл) та сушать з одержанням (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 531 ммоль, 73,8% вихід) у вигляді білої твердої речовини.

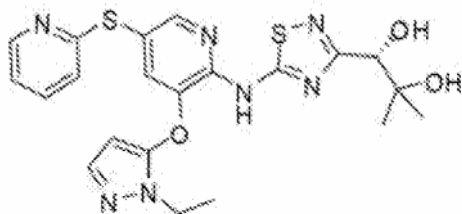
Стадія І: До 75 мл етилацетату додають натрію ізотіоціанат (0,579 г, 7,15 ммоль), піридин (0,874 мл, 10,7 ммоль) та (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (2,13 г, 7,15 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 50° С, витримуючи при цій температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш додають до 3-(1-етил-1Н-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-аміну (1,12 г, 3,57 ммоль), і суміш перемішують протягом 65 год при 75° С. Реакційну суміш охолоджують і розбавляють 50 мл EtOAc та 75 мл 1 н розчину NaOH. Водну фракцію екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (75% етилацетату в гексані) з одержанням (S)-N-(3-(1-етил-1Н-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іл)-3-(1,4-

діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (1,24 г, 2,31 ммоль, вихід 64,5%) у вигляді твердої речовини рудого кольору.

Стадія К: До суміші (S)-N-(3-(1-етил-1H-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (1,24 г, 2,31 ммоль) в етанолі (25 мл) та H<sub>2</sub>O (1,09 мл, 2,31 ммоль) додають конц. HCl (0,480 мл, 5,77 ммоль), і реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 8 год. Реакційній суміші дозволяють охолонути до кімнатної температури та перемішують протягом ночі. Суміш упарюють до утворення залишку, який розчиняють в етилацетаті та насиченому водному розчині NaHCO<sub>3</sub>. Об'єднані органічні фракції промивають водою, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (3% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням (S)-1-(5-(3-(1-етил-1H-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу у вигляді твердої речовини кремового кольору. Тверду речовину розчиняють в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 мл) та додають 1 н HCl в Et<sub>2</sub>O (20 мл). Суміш упарюють до сухого стану і сушать в вакуумній печі з одержанням (S)-1-(5-(3-(1-етил-1H-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлориду (0,569 г, вихід 49,9%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору. Мас-спектр (хімічна іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду = 458,1 (M+H-NC1).

Приклад 140

(S)-1-(5-(3-(1-Етил-1H-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-метилпропан-1,2-діол



Стадія А: В склянці об'ємом 1 л етилгідрозину оксалат (51,4 г, 342 ммоль) поєднують з водою (300 мл). До одержаної суспензії додають 50%, мас./об. розчин NaOH (75,5 г), доводячи рН до 9,5 (за даними рН-метру). Суміш нагрівають до 40° С, і метил-транс-3-метоксиакрилат (24,5 мл, 228 ммоль) додають по краплях протягом 1 год. рН періодично доводять приблизно до 9,0–9,5 додаванням 50%, мас./об. розчину NaOH. Після завершення додавання, суміш збовтують ще протягом 3 год при 40° С, і рН час від часу доводять приблизно до 9,0–9,5. Суміш охолоджують до 5° С і фільтрують. Фільтрат упарюють приблизно до 150 мл, охолоджують до 5° С і фільтрують. Фільтрат підкислюють до рН 3–4 за допомогою 6 М HCl (45 мл) та екстрагують 8 разів сумішшю хлороформ/ізопропанол (3:1). Об'єднані екстракти сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та упарюють. Сирий продукт очищують на силікагелі (20% MeOH в EtOAc) з одержанням 1-етил-1H-піразол-5-олу (18,3 г, вихід 71%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія Б: 5-Бром-3-нітропіколінонітрил (24,0 г, 105 ммоль), 1-етил-1H-піразол-5-ол (13,0 г, 116 ммоль) та карбонат натрію (1 1,2 г, 105 ммоль) поєднують з ацетонітрилом (400 мл). Суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 20 год. Потім суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують та упарюють. Залишок розчиняють в етилацетаті (800 мл), промивають водою (3 x 200 мл) і сольовим розчином, сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та упарюють. Сирий матеріал очищують на силікагелі (суміш етилацетат/хлороформ/гексан 15:35:50, після чого 20:30:50) з одержанням 5-бром-3-(1-етил-1H-піразол-5-ілокси)піколінонітрилу (16,4 г, вихід 53%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія В: 5-Бром-3-(1-етил-1H-піразол-5-ілокси)піколінонітрил (16,1 г, 55 ммоль) та цезію карбонат (17,9 г, 55 ммоль) поєднують з ДМФА (160 мл), і піридин-тіол (6,1 г, 55 ммоль), розчинений в ДМФА (40 мл), додають по краплях протягом 30 хв. Суміш далі збовтують протягом 1 год, гасять насиченим розчином амонію хлориду та екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають водою і сольовим розчином, сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (20–35% етилацетату в гексані) з одержанням 3-(1-етил-1H-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінонітрилу (16,6 г, 93% вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія Г: Одержання 3-(1-етил-1H-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінаміду. 3-(1-етил-1H-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінонітрил (16,6 г, 51,33 ммоль) охолоджують до -10° С та повільно додають конц. HCl (120 мл, 1440 ммоль) охолоджену до такої ж температури. Суміш збовтують на охолоджуючій бані до повного розчинення твердої речовини (30 хв). Баню

видаляють, і суміш збовтують протягом 24 год. Далі її охолоджують до  $-10^{\circ}\text{C}$  та повільно додають суміш льоду (150 г) та 50%, мас./об. Розчину NaOH (120 мл), утримуючи температуру нижче  $20^{\circ}\text{C}$ , для корекції pH до 12–13. Суміш двічі екстрагують дихлорметаном та об'єднані органічні екстракти промивають розчином бікарбонату натрію, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та упарюють з одержанням 3-(1-етил-1H-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінамід (16,5 г, вихід 94%) у вигляді густого масла бурштинового кольору, яке пізніше затвердіває.

Стадія Д: 3 М розчин KOH (15,99 мл, 47,98 ммоль) охолоджують на бані з температурою  $0^{\circ}\text{C}$ , додають бром (0,5120 мл, 9,996 ммоль) у вигляді однієї порції, і суміш перемішують протягом 15 хв. Додають розчин 3-(1-етил-1H-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінамід (1,365 г, 3,998 ммоль) в діоксані (10 мл). Одержану суміш далі перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Більшу частину діоксану видаляють під вакуумом, і одержану водну суміш екстрагують етилацетатом, органічні фракції промивають водою, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням сирого 3-(1-етил-1H-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-аміну (1,12 г, 3,574 ммоль, вихід 89,39%) (82% продукту і 18% початкового матеріалу, за даними PX). Сирий продукт використовують безпосередньо в наступній реакції, без подальшого очищення.

Стадія Е: (R)-2,2,5,5-Тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегід (16 г, 101 ммоль) (Burger, A. Synthesis 1989, (2) 93-97) розчиняють в суміші метанол/вода (1:1, 250 мл), додають гідроксиламіну гідрохлорид (7,0 г, 101 ммоль) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5,4 г, 51 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Метанол частково видаляють під вакуумом, водну фракцію екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушать, фільтрують та упарюють з одержанням (S)-2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегіду оксиму (13 г, 75 ммоль, вихід 74%) у вигляді масла бурштинового кольору.

Стадія Ж: (S)-2,2,5,5-Тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегіду оксим (13 г, 75,1 ммоль) розчиняють в ДМФА (200 мл) та охолоджують на льодяній бані. 1-Хлорпіролідін-2,5-діон (10,0 г, 75,1 ммоль) додають, і реакційну суміш перемішують протягом ночі, поки вона повільно нагрівається до кімнатної температури. Розчин блідо-жовтого кольору виливають у воду (1,5 л) та екстрагують етилацетатом. Органічні фракції промивають водою і сольовим розчином, сушать, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (40% етилацетату в гексані) з одержанням (R)-N-гідрокси-2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлориду (12,4 г, 59,7 ммоль, вихід 79,6%).

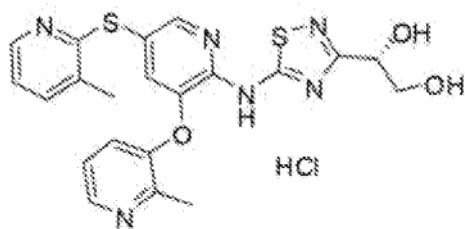
Стадія З: (R)-N-Гідрокси-2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлорид (12,4 г, 59,7 ммоль) розчиняють в  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 мл) і охолоджують на льодяній бані. Додають метансульфонілу хлорид (4,6 мл, 59,7 ммоль). Триетиламін (8,3 мл, 59,7 ммоль) повільно додають, і реакційну суміш перемішують на льодяній бані протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з одержанням (R)-2,2,5,5-тетраметил-N-(метилсульфонілокси)-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлориду (11,3 г, 39,55 ммоль, 66,22% вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія І: До 30 мл етилацетату додають натрію ізотіоціанат (0,0970 г, 1,20 ммоль), піридин (0,195 мл, 2,39 ммоль) та (R)-2,2,5,5-тетраметил-N-(метилсульфонілокси)-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлорид (0,342 г, 1,20 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до  $60^{\circ}\text{C}$ , витримуючи при цій температурі протягом 15 хв. До суміші додають 3-(1-етил-1H-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-амін (0,250 г, 0,798 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом ночі при  $70^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш охолоджують і розбавляють 50 мл  $\text{EtOAc}$  та 50 мл 1 н розчину NaOH. Водну фракцію екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищують на силікагелі (50% етилацетату в гексані) з одержанням (S)-N-(3-(1-етил-1H-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іл)-3-(2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (0,134 г, 0,255 ммоль вихід 32,0%).

Стадія К: До суміші (S)-N-(3-(1-етил-1H-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іл)-3-(2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (0,134 г, 0,255 ммоль) в етанолі (5 мл) та воді (0,227 мл, 0,255 ммоль) додають конц. HCl (0,0531 мл, 0,637 ммоль), і реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 5 год. Реакційну суміш упарюють до утворення залишку, який розподіляють між  $\text{EtOAc}$  та насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Об'єднані органічні фракції сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують та упарюють з одержанням (S)-1-(5-(3-(1-етил-1H-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-метилпропан-1,2-діолу (0,115 г, вихід 92,9%) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр (хімічна іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду = 468,1 ( $\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ ).

Приклад 141

(S)-1-(5-(3-(Метилпіридин-2-ілтїо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлорид



Стадія А: Тіосечовину (22,1 г, 291 ммоль) додають до розчину 2-бром-3-метилпіридину (25,0 г, 145 ммоль) в етанолі (500 мл) та кип'яють із зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, і додають 25% водний розчин натрію гідроксиду (2,33 мл, 14,5 ммоль). Реакційну суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом години та охолоджують. Утворюється воскоподібна тверда речовина. Реакційну суміш розподіляють між етилацетатом (600 мл) та водою (1 л), і водну фракцію екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають сольовим розчином, сушать та упарюють. Тверду речовину розтирають з ефіром (150 мл), залишають на 1 год і фільтрують з одержанням 3-метилпіридин-2-тіолу (5,69 г, 45,5 ммоль, вихід 31,3%) у вигляді жовтого порошку.

Стадія Б: До розчину 2-метилпіридин-3-олу (1 1,8 г, 108 ммоль) в ДМФА при 0° С додають натрію гідрид (60% дисперсія в маслі, 4,32 г, 108 ммоль) маленькими порціями, і реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. До одержаної суміші додають 5-бром-3-нітропіколінонітрил (24,6 г, 108 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у воду (1000 мл), і водну фракцію екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають водою і сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінонітрилу (15 г, 48%).

Стадія В: 3-Метилпіридин-2(1H)-тіон (0,906 г, 7,24 ммоль) та 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінонітрил (2,00 г, 6,89 ммоль) розчиняють в ДМФА (12 мл), і суміш охолоджують до 0° С. Повільно додають натрію гідрид (95%; 0,183 г, 7,24 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом ночі. Реакційну суміш виливають у воду (100 мл), перемішують протягом 30 хв, після чого фільтрують з одержанням твердої речовини, яку очищують на силікагелі (суміш гексан/етилацетат 2:3). Упарювання фракції, що елюється другою та демонструє поглинання в УФ-діапазоні, дає 5-(3-метилпіридин-2-ілтїо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінонітрил (1,40 г, 4,19 ммоль, 60,7% вихід) у вигляді білого-жовтого/практично білого порошку/кристалів.

Стадія Г: Концентровану сірчану кислота (8 мл) додають до 5-(3-метилпіридин-2-ілтїо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінонітрилу (1,40 г, 4,19 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом двох діб, після чого виливають на лід (100 г), охолоджують на льодяній бані та підлужують до pH 10 за допомогою 50% розчину NaOH. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом, промивають сольовим розчином, сушать (MgSO<sub>4</sub>) та упарюють з одержанням 5-(3-метилпіридин-2-ілтїо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінамід (1,40 г, 3,97 ммоль, вихід 94,9%) у вигляді безбарвного масла, яке перетворюється на кристалічну тверду речовину білого кольору при стоянні протягом ночі від вакуумом.

Стадія Д: До 2 н розчину натрію гідроксиду (8,94 мл, 17,9 ммоль) при 0° С додають бром (0,825 г, 5,16 ммоль) у вигляді однієї порції. Реакційну суміш перемішують протягом 15 хв, і додають розчин 5-(3-метилпіридин-2-ілтїо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінамід (1,40 г, 3,97 ммоль) в діоксані (30 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години, і далі при 80° С, витримуючи при цій температурі ще протягом год. Реакційну суміш охолоджують, після чого перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Додають конц. HCl до pH реакційної суміші приблизно 2, і суміш перемішують протягом приблизно 20 хв до припинення утворення діоксиду вуглецю. Суміш розподіляють між 2 н розчином NaOH та етилацетатом. Органічну фракцію промивають водою і сольовим розчином, сушать та упарюють. Залишок розтирають у співвідношенні 1:5 з дихлорметаном (60 мл), фільтрують, промивають гексаном і сушать з одержанням 5-(3-метилпіридин-2-ілтїо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-аміну (0,920 г, 2,84 ммоль, вихід 71,4%) у вигляді світло-жовтого порошку.

Стадія Е: До 1000 мл води демінералізованої додають гідроксиламіну гідрохлорид (51,0 г, 734 ммоль), і суміш перемішують протягом 5 хв. Додають карбонат натрію (38,1 г, 360 ммоль) трьома великими порціями, і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. ТГФ (700 мл) додають до реакційної суміші, і (R)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегід (125 г, 734 ммоль) в

800 мл тетрагідрофурану додають у вигляді однієї порції. Реакційну суміш перемішують протягом 4 год, виливають у ділительну лійку об'ємом 4 л і шари розділяють. Водну фракцію двічі екстрагують МТБЕ (загальний об'єм приблизно 3000 мл). Об'єднані органічні фракції промивають водою (700 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксиму (135 г, 99%) у вигляді прозорого в'язкого масла.

Стадія Ж: В 4-хгорлу круглодонну колбу об'ємом 2 л додають (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксим (135,1 г, 729,4 ммоль), розчинений в 750 мл ДМФА. Реакційну суміш вміщують на водяну баню, і 1-хлорпіролідін-2,5-діон (97,40 г, 729,4 ммоль) додають порціями протягом 2 хв. Реакційну суміш вміщують на водяну баню на 3 год, далі розбавляють 2 л МТБЕ і промивають 1 л води. Водну фракцію екстрагують 500 мл МТБЕ. Об'єднані органічні фракції промивають водою (5 x 800 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням додаткової кількості (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (158 г, 98%) у вигляді в'язкого масла зеленого кольору.

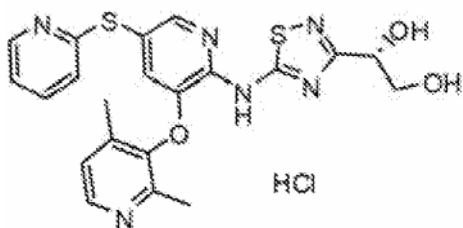
Стадія З: В 4-хгорлу колбу об'ємом 5 л вміщують (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (158 г, 719 ммоль) в 2,5 л тетрагідрофурану. Матеріал охолоджують до 3° С, і метансульфонілхлорид (56,1 мл, 719 ммоль) додають порціями по 10 мл протягом 10 хв. Додають N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (126 мл, 719 ммоль) крізь лійку для додавання протягом 12 хв. Реакційну суміш перемішують на льодяній бані протягом 30 хв, і далі при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрують, і тверду речовину промивають МТБЕ (приблизно 3 л). Фільтрат упарюють, і залишок очищують на силікагелі (суміш гексан/ЕtОAc від 7:1 до 3:1) з одержанням масла, яке повільно затвердіває під вакуумом. Тверду речовину подрібнюють з використанням ступки і пестика, промивають гексаном (приблизно 1000 мл) та сушать з одержанням (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 531 ммоль, 73,8% вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія І: До ацетонітрилу (50 мл) додають натрію ізотіоціанат (0,1749 г, 2,158 ммоль), піридин (0,3740 мл, 4,624 ммоль), і далі (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (0,5507 г, 1,850 ммоль), та одержану суміш нагрівають до 60° С, витримуючи при цій температурі протягом 30 хв. Додають 5-(3-метилпіридин-2-ілтїо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-амін (0,500 г, 1,541 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом ночі при 60° С. Реакційну суміш упарюють під вакуумом, і залишок розподіляють між етилацетатом та 1 н розчином NaOH. Органічну фракцію відокремлюють, і водну фракцію екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають сольовим розчином, сушать (MgSO<sub>4</sub>) та упарюють. Залишок сушать на силікагелі (100% етилацетат). Упарювання основної фракції, що демонструє поглинання в УФ-діапазоні, з R<sub>f</sub> 0,5 дає (S)-N-(5-(3-метилпіридин-2-ілтїо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (0,565 г, 1,030 ммоль, вихід 66,8%) у вигляді практично білого порошку/кристалів.

Стадія К: До розчину (S)-N-(5-(3-метилпіридин-2-ілтїо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (0,565 г, 1,03 ммоль) в етанолі (25 мл) додають водний розчин 6 н HCl (2 мл). Реакційну суміш нагрівають до 80° С, витримуючи при цій температурі протягом 2 год, охолоджують до кімнатної температури, перемішують протягом 30 хв, після чого охолоджують до 0° С, витримуючи при цій температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрують, промивають холодним етанолом, гексаном і сушать з одержанням (S)-1-(5-(5-(3-метилпіридин-2-ілтїо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлориду (0,450 г, 0,891 ммоль, вихід 86,5%) у вигляді білих кристалів. Мас-спектр (хімічна іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду = 469,1 (M+H-HCl).

#### Приклад 142

(S)-1-(5-(3-(2,4-Диметилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлорид



Стадія А: В колбу вміщують 2,4-диметилпіридин-3-ол (9,0 г, 73,1 ммоль), та додають ДМФА (80 мл). Додають натрію гідрид (2,03 г, 80,4 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. Додають 5-бром-3-нітропіколінонітрил (16,7 г, 73,1 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 25 хв. Реакційну суміш виливають в суміш 600 мл насиченого розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та 600 мл води, і далі фільтрують, промивають водою та невеликою кількістю гексану. І сушать під глибоким вакуумом з одержанням 5-бром-3-(2,4-диметилпіридин-3-ілокси)піколінонітрилу (20,5 г, 67,4 ммоль, вихід 92,2%) у вигляді твердої речовини світло-рудого кольору

Стадія Б: Піридин-2(1H)-тіон (0,768 г, 6,90 ммоль) та 5-бром-3-(2,4-диметилпіридин-3-ілокси)піколінонітрил (2,00 г, 6,58 ммоль) додають до ДМФА (12 мл) та охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ . Повільно додають 95% натрію гідрид (0,174 г, 6,90 ммоль), реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом ночі. Реакційну суміш виливають у воду (100 мл) та перемішують протягом 30 хв. Утворюється мутний розчин молочного кольору, що не піддається фільтрації. Реакційну суміш двічі екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції двічі промивають водою і сольовим розчином, сушать та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (суміш гексан/етилацетат від 2:3 до 0:1) з одержанням 3-(2,4-диметилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінонітрилу (2,03 г, 6,07 ммоль, вихід 92,3%) у вигляді білого порошку.

Стадія В: Концентровану сірчану кислоту (8 мл) додають до 3-(2,4-диметилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінонітрилу (2,03 г, 6,07 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі, після чого виливають на лід (100 г), охолоджують на льодяній бані та підлужують до рН 10 за допомогою 50% розчину  $\text{NaOH}$ . Реакційну суміш екстрагують етилацетатом, промивають сольовим розчином, сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) та упарюють з одержанням 3-(2,4-диметилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінамід (2,02 г, 5,73 ммоль, вихід 94,4%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія Г: До 2 н розчину натрію гідроксиду (12,9 мл, 25,8 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  додають бром (1,19 г, 7,45 ммоль) у вигляді однієї порції. Реакційну суміш перемішують 15 хв, після чого додають розчин 3-(2,4-диметилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінамід (2,02 г, 5,73 ммоль) в діоксані (30 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години, далі при  $80^\circ\text{C}$ , витримуючи при цій температурі ще протягом год, після чого протягом ночі при кімнатній температурі. Концентровану хлористоводневу кислоту додають до рН суміші приблизно 2. Реакційну суміш перемішують протягом 20 хв, до припинення утворення  $\text{CO}_2$  і гомогенного стану реакційної суміші. Реакційну суміш розподіляють між 2 н розчином  $\text{NaOH}$  та етилацетатом. Органічну фракцію промивають водою і сольовим розчином, сушать та упарюють з одержанням 3-(2,4-диметилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-амін (1,90 г, 4,92 ммоль, вихід 85,8%).

Стадія Д: В 1000 мл води демінералізованої додають гідроксиламіну гідрохлорид (51,0 г, 734 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 5 хв. Карбонат натрію (38,1 г, 360 ммоль) додають трьома великими порціями, і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. ТГФ (700 мл) додають до реакційної суміші, і (R)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегід (125 г, 734 ммоль) в 800 мл тетрагідрофурану додають у вигляді однієї порції. Реакційну суміш перемішують протягом 4 год, виливають у ділильну лійку об'ємом 4 л, і шари розділяють. Водну фракцію двічі екстрагують МТБЕ (загальний об'єм приблизно 3000 мл). Об'єднані органічні фракції промивають водою (700 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксиму (135 г, 99%) у вигляді прозорого в'язкого масла.

Стадія Е: В 4-хгорлу круглодонну колбу об'ємом 2 л додають (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксим (135,1 г, 729,4 ммоль) та 750 мл ДМФА. Реакційну суміш вміщують на водяну баню, і 1-хлорпіролідін-2,5-діон (97,40 г, 729,4 ммоль) додають порціями протягом 2 хв. Реакційну суміш вміщують на водяну баню на 3 год, після чого розбавляють 2 л МТБЕ і промивають 1 л води. Водну фракцію екстрагують 500 мл МТБЕ. Об'єднані органічні фракції промивають водою (5 x 800 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над  $\text{MgSO}_4$  та упарюють

під вакуумом з одержанням додаткової кількості (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 98%) у вигляді в'язкого масла зеленого кольору.

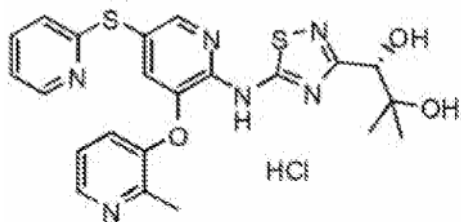
Стадія Ж: В 4-хгорлу колбу об'ємом 5 л додають (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (158 г, 719 ммоль) в 2,5 л тетрагідрофурану. Матеріал охолоджують до 3° С, і метансульфонілхлорид (56,1 мл, 719 ммоль) додають порціями по 10 мл протягом 10 хв. N-Етил-N-ізопропілпропан-2-амін (126 мл, 719 ммоль) додають крізь лійку для додавання протягом 12 хв. Реакційну суміш перемішують на льодяній бані протягом 30 хв, і далі при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрують, і тверду речовину промивають МТБЕ (приблизно 3 л). Фільтрат упарюють, і залишок очищують на силікагелі (суміш гексан/ЕtОAc від 7:1 до 3:1) з одержанням масла, яке повільно затвердіває під вакуумом. Тверду речовину подрібнюють з використанням ступки і пестика, промивають гексаном (приблизно 1000 мл) та сушать з одержанням (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, S31 ммоль, вихід 73,8%) у вигляді білої твердої речовини

Стадія З: До ацетонітрилу (50 мл) додають натрію ізотіоціанат (0,1469 г, 1,813 ммоль), піридин (0,3141 мл, 3,884 ммоль), з наступним додаванням (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (0,4626 г, 1,554 ммоль), і одержану суміш нагрівають до 60° С, витримуючи при цій температурі протягом 30 хв. Додають 3-(2,4-диметилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-амін (0,500 г, 1,295 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом ночі при 60° С. Реакційну суміш упарюють під вакуумом, і залишок розподіляють між етилацетатом та 1 н розчином NaOH. Органічну фракцію відокремлюють і водну фракцію екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають сольовим розчином, сушать (MgSO<sub>4</sub>) та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (100% етилацетат). Упарювання основної фракції, що демонструє поглинання в УФ-діапазоні, з R<sub>f</sub> 0,5 дає (S)-N-(3-(2,4-диметилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (0,360 г, 0,6561 ммоль, вихід 50,7%) у вигляді світло-жовтого порошку.

Стадія І: До розчину (5)-N-(3-(2,4-диметилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (0,360 г, 0,656 ммоль) в етанолі (25 мл) додають 6 н водний розчин HCl (2 мл). Реакційну суміш нагрівають до 80° С, витримуючи при цій температурі протягом 2 год, після чого охолоджують до кімнатної температури, перемішують протягом 30 хв, і далі охолоджують до 0° С. Ефір (25 мл) повільно додають для ініціації осадження/кристалізації. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хв, після чого фільтрують. Тверду речовину декілька разів промивають ефіром, гексаном і сушать протягом ночі під вакуумом при 50° С з одержанням (5)-1-(5-(3-(2,4-диметилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлорид (0,205 г, 0,406 ммоль, вихід 61,9%) у вигляді світло-жовтого порошку/тонких кристалів. Мас-спектр (хімічна іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду = 469,2 (M+H-NC1).

Приклад 143

(S)-2-Метил-1-(5-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)пропан-1,2-діолу гідрохлорид



Стадія А: До 600 мл ДМФА в 4-хгорлій круглодонній колбі об'ємом 3000 мл, обладнаній механізмом верхньої мішалки, в атмосфері азоту додають 2-метилпіридин-3-ол (71,8 г, 658 ммоль), і реакційну суміш охолоджують до 2° С. Протягом 30 хв додають 60% натрію гідрид (26,3 г, 658 ммоль), підтримуючи внутрішню температуру нижче 10° С. Реакційну суміш перемішують, поки вона нагрівається до кімнатної температури протягом 1 год. До реакційної суміші додають двома порціями 5-бром-3-нітропіколінонітрил (IS0 г, 6S8 ммоль) у вигляді розчину в 400 мл ДМФА, і реакційну суміш витримують при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Піридин-2-тіол (73,1 г, 658 ммоль) у вигляді твердої речовини додають порціями при кімнатній температурі, і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв до розчинення матеріалу. Реакційну суміш охолоджують до 3° С, і натрію гідрид (26,3 г, 658 ммоль) знову додають порціями протягом приблизно 35 хв, підтримуючи температуру реакційної суміші нижче 10° С.

Реакційну суміш знімають з льодяної бані та нагрівають до кімнатної температури при перемішуванні протягом 12 год. Реакційну суміш розбавляють 4 об'ємами (8 л) сольового розчину і перемішують протягом 30 хв; в цій точці утворюється тверда речовина. Тверду речовину відокремлюють фільтрацією і фільтрат екстрагують МТБЕ (загальний об'єм 10 л).  
 5 Фракцію МТБЕ упарюють під вакуумом. Тверду речовину поєднують з упарюють матеріалом та розчиняють в етилацетаті (3 л). Фракцію EtOAc промивають сольовим розчином, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та упарюють під вакуумом. Утворену тверду речовину подрібнюють на порошок та сушать під вакуумом протягом 4 год. Матеріал переносять в 30 мл МТБЕ/10 г продукту, і реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. Тверду речовину відфільтровують та сушать під вакуумом (2 год). Маточник упарюють і знову розтирають з МТБЕ (в такому ж співвідношенні). Тверді речовини об'єднують та сушать протягом 3 год під вакуумом з одержанням 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінонітрилу (181 г, 85%).

Стадія Б: До конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (90 мл), охолодженої на льодяній бані, додають 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінонітрил (43 г, 130 ммоль) такими порціями, щоб внутрішня температура не перевищувала  $50^\circ\text{C}$ , але не знижувалася нижче  $25^\circ\text{C}$ . Після завершення додавання, суміш перемішують на льодяній бані до тих пір, поки реакційна суміш почне охолоджуватися; в цій точці реакційну суміш знімають з льодяної бані, і суміш нагрівають до  $50^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, і повільно додають до суміші води з льодом протягом 3 хв (приблизно 1400 мл 30% льоду у воді). Суміш додатково охолоджують на льодяній бані до  $5^\circ\text{C}$ . Суміш нейтралізують до  $\text{pH} \sim 10$  за допомогою 4 М розчину  $\text{NaOH}$  (приблизно 800 мл) таким чином, щоб внутрішня температура не перевищувала  $20^\circ\text{C}$ ; в цій точці утворюється тверда речовина. Суміш перемішують протягом 20 хв, після чого фільтрують і промивають МТБЕ (5 x 150 мл), гексаном (5 x 100 мл), та сушать під вакуумом з одержанням 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінамід (43 г, 96%).

Стадія В: В 3-хгорлу круглодонну колбу об'ємом 2 л додають 2 М водний розчин натрію гідроксиду (343 мл, 686 ммоль) та охолоджують протягом 3 хв на льодяній бані. Додають бром (12 мл, 257 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 30 хв, після чого льодяну баню видаляють. Додають 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінамід (58 г, 171 ммоль) у вигляді суспензії в приблизно 600 мл діоксану у вигляді однієї порції. Після проходження 30 хв, конц.  $\text{HCl}$  додають порціями по 1 мл приблизно до  $\text{pH} 1$ . Реакційну суміш перемішують протягом 15 хв і 4 н  $\text{NaOH}$  додають до розчину приблизно до  $\text{pH} 10$ . Водну суміш екстрагують етилацетатом (3 x 750 мл), промивають водою (2 x 250 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Матеріал сушать під вакуумом при  $50^\circ\text{C}$ ; в цій точці утворюється тверда речовина червоного кольору. Тверду речовину розтирають з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (приблизно 40 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  на 5 г матеріалу), і тверду речовину відфільтровують. Тверду речовину промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і сушать під вакуумом при  $50^\circ\text{C}$ . Фільтрат упарюють під вакуумом, і матеріал очищують на силікагелі (3%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з одержанням твердої речовини червоного кольору. Дві порції об'єднують з одержанням 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-аміну (24 г, 45%).

Стадія Г: ( $R>$ -2,2,5,5-Тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегід (16 г, 101 ммоль) [Burger, A. Synthesis 1989, (2) 93-97] розчиняють в суміші метанол/води (1:1, 250 мл), і додають гідроксиламіну гідрохлорид (7,0 г, 101 ммоль) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5,4 г, 51 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Метанол частково видаляють під вакуумом, і водну фракцію екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушать, фільтрують та упарюють з одержанням (S)-2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегіду оксиму (13 г, 75 ммоль, вихід 74%) у вигляді масла бурштинового кольору.

Стадія Д: (S)-2,2,5,5-Тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегіду оксим (13 г, 75,1 ммоль) розчиняють в ДМФА (200 мл) та охолоджують на льодяній бані. Додають 1-хлорпіролідін-2,5-діон (10,0 г, 75,1 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом ночі при повільному нагріванні до кімнатної температури. Розчин блідо-жовтого кольору виливають у воду (1,5 л) та екстрагують етилацетатом. Органічні фракції промивають водою і сольовим розчином, сушать, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (40% етилацетату в гексані) з одержанням (R)-N-гідрокси-2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксо1ане-4-карбімідоїлу хлориду (12,4 г, 59,7 ммоль, вихід 79,6%).

Стадія Е: (R)-N-Гідрокси-2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлорид (12,4 г, 59,7 ммоль) розчиняють в  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 мл) та охолоджують на льодяній бані. Додають метансульфонілхлорид (4,6 мл, 59,7 ммоль). Повільно додають триетиламін (8,3 мл, 59,7 ммоль), і реакційну суміш перемішують на льодяній бані протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з одержанням (R)-

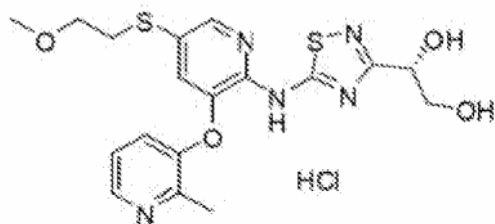
2,2,5,5-тетраметил-N-(метилсульфонілокси)-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлориду (1 1,3 г, 39,55 ммоль, вихід 66,22%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія Ж: (R)-2,2,5,5-Тетраметил-N-(метилсульфонілокси)-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлорид (138 мг, 0,483 ммоль) розчиняють в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 мл). Додають  $\text{NaNCS}$  (39,2 мг, 0,483 ммоль) та піридин (104 мкл, 1,29 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до  $45^\circ\text{C}$ , витримуючи при цій температурі протягом 45 хв. Додають 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-амін (100 мг, 0,322 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до  $65^\circ\text{C}$ , витримуючи при цій температурі протягом ночі. Реакційну суміш розподіляють між  $\text{EtOAc}$  та водою, сушать, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (80% етилацетату в гексані) з одержанням (S)-N-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іл)-3-(2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (145 мг, 0,277 ммоль, вихід 86,1%).

Стадія З: (S)-N-(3-(2-Метилпіридин-3-ілокси) 5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іл)-3-(2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (145 мг, 0,2774 ммоль) розчиняють в етанолі (5 мл) та додають 6 М  $\text{HCl}$  (0,3 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год, і далі при  $70^\circ\text{C}$ , витримуючи при цій температурі протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розподіляють між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та насиченим водним розчином натрію бікарбонату. Органічну фракцію сушать, фільтрують, упарюють та очищують на силікагелі (10% метанол в етилацетаті) з одержанням (S)-2-метил-1-(5-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)пропан-1,2-діолу гідрохлориду (111,7 мг, 0,215 ммоль, вихід 77,6%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору після утворення солі  $\text{HCl}$ . Мас-спектр (хімічна іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду = 465,2 ( $\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$ ).

Приклад 144

(S)-1-(5-(5-(2-Метоксиетилтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлорид



Стадія А: До розчину 2-метилпіридин-3-олу (11,8 г, 108 ммоль) в ДМФА при  $0^\circ\text{C}$  маленькими порціями додають натрію гідрид (60% дисперсія в маслі. 4,32 г, 108 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури. Додають 5-бром-3-нітропіколінонітрил (24,6 г, 108 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у воду (1000 мл), і водну фракцію екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають водою і сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінонітрилу (15 г, 48%).

Стадія Б: До 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінонітрилу (15 г, 52 ммоль) додають конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (30 мл), і суспензію перемішують протягом ночі; і в цій точці матеріал розчиняється. Реакційну суміш виливають у воду з температурою  $0^\circ\text{C}$  маленькими порціями. Підтримуючи температуру нижче  $20^\circ\text{C}$ , водну фракцію підлучують додаванням гранул  $\text{NaOH}$ , до рН приблизно 5; в цій точці утворюється тверда речовина. Тверду речовину відфільтровують, і залишкову водну фракцію екстрагують етилацетатом. Органічні фракції, об'єднані з твердою речовиною, промивають сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінамід (11 г, 69%).

Стадія В: До розчину  $\text{NaOH}$  (2 М, 90 мл, 182 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  додають бром (8,71 г, 54 ммоль), і реакційну суміш перемішують при  $0^\circ\text{C}$ , витримуючи при цій температурі протягом 30 хв. Додають 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінамід (11,2 г, 36,3 ммоль) в діоксані (100 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год з наступним нагріванням при  $80^\circ\text{C}$ , витримуючи при цій температурі протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та підкислюють до рН 1 з використанням конц.  $\text{HCl}$ . Реакційну суміш підлучують; осаджується тверда речовина. Тверду речовину відфільтровують та сушать під вакуумом з одержанням продукту - 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-аміну (4,1 г, 41%).

Стадія Г: До 1000 мл води демінералізованої додають гідроксиламіну гідрохлорид (51,0 г, 734 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 5 хв. Додають карбонат натрію (38,1 г, 360

ммоль) трьома великими порціями, і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. ТГФ (700 мл) додають до реакційної суміші, і додають (R)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегід (12S г, 734 ммоль) в 800 мл тетрагідрофурану у вигляді однієї порції. Реакційну суміш перемішують протягом 4 год, виливають у ділительну лійку об'ємом 4 л і шари розділяють. Водну фракцію двічі екстрагують МТБЕ (загальний об'єм 3000 мл). Об'єднані органічні фракції промивають водою (700 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксиму (135 г, 99%) у вигляді прозорого в'язкого масла.

Стадія Д: В 4-хгорлу круглодонну колбу об'ємом 2 л додають (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксим (135,1 г, 729,4 ммоль) та розчиняють в 750 мл ДМФА. Реакційну суміш вміщують на водяну баню, і 1-хлорпіролідін-2,5-діон (97,40 г, 729,4 ммоль) додають порціями протягом 2 хв. Реакційну суміш вміщують на водяну баню на 3 год, після чого розбавляють 2 л МТБЕ і промивають 1 л води. Водну фракцію екстрагують 500 мл МТБЕ. Об'єднані органічні фракції промивають водою (5 x 800 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням додаткової кількості (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 98%) у вигляді в'язкого масла зеленого кольору.

Стадія Е: В 4-хгорлу колбу об'ємом 5 л додають (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (158 г, 719 ммоль) в 2,5 л тетрагідрофурану. Матеріал охолоджують до 3° С, і метансульфонілхлорид (56,1 мл, 719 ммоль) додають порціями по 10 мл протягом 10 хв. N-Етил-N-ізопропілпропан-2-амін (126 мл, 719 ммоль) додають крізь лійку для додавання протягом 12 хв. Реакційну суміш перемішують на льодяній бані протягом 30 хв, і далі при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрують, і тверді речовини промивають МТБЕ (3 л). Фільтрат упарюють, і залишок очищують на силікагелі (3 кг кремнію діоксиду, суміш гексан/EtOAc, від 7:1 до 3:1) з одержанням масла, яке повільно затвердіває під вакуумом. Тверду речовину подрібнюють з використанням ступки і пестика, промивають гексаном (приблизно 1000 мл) та сушать з одержанням (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 531 ммоль, вихід 73,8%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія Ж: В 100 мл ацетонітрилу додають натрію тіоізоціанат (1,5 г, 20 ммоль), піридин (3,5 г, 44 ммоль), і далі (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (5,2 г, 18 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 60° С, витримуючи при цій температурі протягом 30 хв. Додають 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-амін (4,1 г, 15 ммоль), і реакційну суміш нагрівають протягом ночі при 60° С. Реакційну суміш упарюють до ¼ об'єму, і залишок розподіляють між EtOAc та водою, підлуженою 1 н розчином NaOH. Об'єднані органічні фракції відокремлюють, і водну фракцію екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом. Матеріал очищують на силікагелі (25% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням (S)-N-(5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (5,4 г, 73%).

Стадія З: До розчину (S)-N-(5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (3,1 г, 6,14 ммоль) в діоксані (30 мл) при безперервному пропусканні азоту додають Xantphos (0,177 г, 0,303 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,14 г, 0,153 ммоль), метил 3-меркаптопропаноат (0,73 г, 6,14 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (1,17 мл, 6,45 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 80° С, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Реакційну суміш упарюють під вакуумом, і залишок очищують на силікагелі (5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням (S)-метил-3-(6-(3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-іламіно)-5-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-3-ілтїо)пропаноату (2,3 г, 68%).

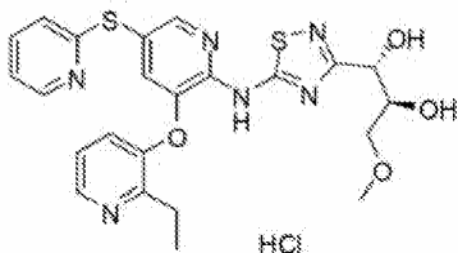
Стадія І: (S)-Метил-3-(6-(3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-іламіно)-5-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-3-ілтїо)пропаноат (2,0 г, 3,68 ммоль) розчиняють в ТГФ (20 мл) та азот пропускають крізь розчин протягом 5 хв. Калію 2-метилпропан-2-роят (1М в ТГФ, 1 1,0 мл, 1 1,0 ммоль) додають, і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 хв. Додають 1-бром-2-метоксиетан (0,518 мл, 5,52 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хв. Реакційну суміш розподіляють між EtOAc та водним розчином NH<sub>4</sub>Cl, сушать, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (100% EtOAc) з одержанням (S)-N-(5-(2-метоксиетилтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (1,9 г, 3,68 ммоль, вихід 100%).

Стадія К: (S)-N-(5-(2-Метоксиетилтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (1,9 г, 3,68 ммоль) розчиняють в етанолі (50 мл), додають 6 М HCl (3 мл) і нагрівають до 60° С, витримуючи при цій температурі протягом 1,5

год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розподіляють між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та насиченим водним розчином натрію бікарбонату, екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушать, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (0 до 10% метанол в етилацетаті) з одержанням (S)-1-(5-(5-(2-метоксиетилтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлориду (1,13 г, 2,39 ммоль, вихід 65,0%) у вигляді білої твердої речовини після утворення HCl солі. Мас-спектр (хімічна іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду = 436,1 (M+H-HCl).

#### Приклад 145

(1S,2S)-1-(5-(3-(2-Етил-піридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-3-метоксипропан-1,2-діолу гідрохлорид



Стадія А: 2-Бромпіридин-3-ілу ацетат (10 г, 46 ммоль) розчиняють в суміші ТГФ (80 мл) і триетиламіну (32 мл, 231 ммоль), додають етинілтриметилсилан (19,5 мл, 139 ммоль) та  $\text{CuI}$  (0,44 г, 2,3 ммоль). Суміш дегазують аргоном протягом 15 хв. Додають  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (1,6 г, 2,3 ммоль), і суміш перемішують в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш упарюють під вакуумом, розчиняють в 25% етилацетату в гексані, фільтрують та очищують на силікагелі (25% етилацетату в гексані) з одержанням 2-((триметилсиліл)етиніл)піридин-3-іл ацетату (9,7 г, 41 ммоль).

Стадія Б: До розчину 2-((триметилсиліл)етиніл)піридин-3-ілу ацетату (9,5 г, 41 ммоль) в ТГФ (200 мл) додають воду (25 мл). Реакційну суміш охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ , і додають ТБАФ (1М, 45 мл, 45 ммоль). Суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 1 год. Додають воду (100 мл) і об'єм зменшують вдвічі. Продукт екстрагують ефіром (3 x 100 мл), промивають сольовим розчином та сушать над магнію сульфатом. Розчин упарюють під вакуумом з одержанням 2-етинілпіридин-3-іл ацетату (5,5 г, 34 ммоль) у вигляді світло-коричневого масла.

Стадія В: До розчину 2-етинілпіридин-3-ілу ацетату (5,0 г, 31 ммоль) в етанолі (50 мл) додають  $\text{PtO}_2$  (0,50 г, 2,2 ммоль). Суміш дегазують азотом і вміщують в атмосферу водню з двохшарового балону. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш фільтрують та упарюють під вакуумом з одержанням 2-етилпіридин-3-іл ацетату (5,1 г, 31 ммоль), який використовують без подальшого очищення.

Стадія Г: До розчину 2-етилпіридин-3-ілу ацетату (5,1 г, 31 ммоль) в етанолі (50 мл) додають 3 М розчин  $\text{LiOH}$  (50 мл, 150 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Суміш упарюють до сухого стану та очищують на силікагелі (10%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з одержанням 2-етилпіридин-3-олу (2,5 г, 20 ммоль).

Стадія Д: 2-Етилпіридин-3-ол (27,5 г, 223 ммоль) розчиняють в ДМФА (900 мл) та охолоджують на льодяній бані. Порціями додають 60% натрію гідрид (3,93 г, 223 ммоль) і перемішують на льодяній бані протягом 30 хв. 5-Бром-3-нітропіколінонітрил (S0,9 г, 223 ммоль) додають у вигляді однієї порції, і реакційну суміш перемішують на льодяній бані протягом 1 год. Додають піридин-2(1H)-тіон (24,8 г, 223 ммоль), з наступним додаванням 60% натрію гідриду (8,93 г, 223 ммоль), і реакційну суміш перемішують на льодяній бані, повільно нагріваючи до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш упарюють під вакуумом до об'єму приблизно 300 мл і виливають у 3 л води при енергійному перемішуванні. Суміш екстрагують етилацетатом, промивають водою і сольовим розчином, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 3-(2-етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінонітрилу (81 г, 242 ммоль, 108% вихід) у вигляді масла темного кольору.

Стадія Е: 3-(2-Етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінонітрил (80 г, 239 ммоль) охолоджують на бані з сумішшю лід/ацетон. 12 М  $\text{HCl}$  (598 мл, 7177 ммоль) охолоджують на бані з сумішшю лід/ацетон і додають повільно до масла в колбі. Після збовтування протягом 40 хв початковий матеріал повністю розчиняється, баню забирають, і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 діб. Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані, і повільно додають 6 н розчин  $\text{NaOH}$  (1200 мл), підтримуючи температуру нижче  $20^\circ\text{C}$ , до кінцевого

значення рН приблизно 9. Водну суміш екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промивають водою і сольовим розчином, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 3-(2-етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінаміду (71 г, 201 ммоль, вихід 84%) у вигляді темно-зеленої піни.

5 Стадія Ж: 3-(2-Етилпіридин-3-ілокси)5-(піридин-2-ілтїо)піколінамід (71 г, 201 ммоль) розчиняють в метанолі (1 л). Додають 1-бромпіролідін-2,5-діон (46,6 г, 262 ммоль), реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 хв, і далі охолоджують на льодяній бані. Повільно додають натрію гідроксид (41,9 г, 1048 ммоль), розчинений у воді (200 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год, кип'ятять із зворотним

10 холодильником протягом 8 год, і далі охолоджують до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють 2,5 л води та 0,5 л розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і перемішують протягом 30 хв. Осад відфільтровують та сушать з одержанням 3-(2-етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-аміну (52,6 г, 162 ммоль, вихід 80,5%) у вигляді твердої речовини рудого кольору.

15 Стадія З: (2R,3R)-Діетил-2,3-дигідроксисукцинат (82,99 мл, 485,0 ммоль) розчиняють в суміші толуолу (400 мл) і циклогексанону (55,29 мл, 533,5 ммоль), додають іонообмінну смолу Aroberlyst 15 (2,0 г), і реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником з пасткою Діна-Старка протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують та упарюють. Залишок переганяють при тиску 0,5 мм рт. ст, і фракцію, що відповідає температурі

20 125–140° С, збирають з одержанням (2R,3R)-діетил-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2,3-дикарбоксилатц (91,3 г, вихід 66%).

Стадія І: (2R,3R)-Діетил-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2,3-дикарбоксилат (91,3 г, 319 ммоль) розчиняють в ТГФ (1,5 л) та охолоджують на льодяній бані. Повільно додають 2 М розчин літію алюмінію гідриду (ЛАГ, ЛАН, 120 мл, 239 ммоль), і реакційну суміш перемішують при 0° С. Відбирають невеликі аліквоти і аналізують методом  $^1\text{H}$  ЯМР для підтвердження завершення реакції. Повільно додають натрію сульфат декагідрат, і перемішують при кімнатній температурі

25 протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрують крізь броунмілерит та упарюють з одержанням порції 1 (45,3 г). Броунмілерит перемішують в етилацетаті протягом 30 хв та фільтрують знову з одержанням порції 2 (9,8 г). Броунмілерит перемішують знову з  $\text{CH}_2\text{CH}_2/\text{MeOH}$  протягом 30 хв та повторно фільтрують з одержанням порції 3 (1,6 г). Три порції об'єднують з одержанням (2S,3S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2,3-діїлдиметанолу (56,7 г, вихід 88%).

Стадія К: (2S,3S)-1,4-Діоксаспіро[4,5]декан-2,3-діїлдиметанол (65 г, 321,4 ммоль) розчиняють в ДМФА (500 мл) та охолоджують на льодяній бані. 60% Натрію гідрид (15,43 г, 385,7 ммоль) повільно додають, і реакційну суміш перемішують протягом 30 хв на льодяній бані, після чого нагрівають до кімнатної температури протягом 2 год. Додають йодметан (20,05 мл, 321,4 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Більшу частину ДМФА видаляють на роторному випарювачі, і залишок розподіляють між водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та EtOAc. Органічну фракцію промивають сольовим розчином, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на І кг  $\text{SiO}_2$  (від 20 до 40% етилацетату в гексані) з одержанням ((2S,3S)-3-(метоксиметил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)метанолу (31,3 г, 144,7 ммоль, вихід 45,03%) у вигляді масла.

Стадія Л: Розчин метилсульфонілметану (20,6 мл, 289 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (260 мл) при -60° С, додають по краплях до 2 М розчину оксаліл дихлориду (15,2 мл, 174 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 мл). Суміш перемішують протягом 20 хв, і далі розчин ((2S,3S)-3-(метоксиметил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)метанолу (31,3 г, 145 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 мл) додають по краплях. Суміш перемішують протягом 10 хв, і далі повільно додають триетиламін (101 мл, 724 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та додають воду. Коли суміш стає прозорою, її екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням сирого (2R,3S)-3-(метоксиметил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду (34,3 г, вихід 96,2%, чистота 87%), який використовують в наступній реакції без подальшого очищення.

50 Стадія М: Сирий (2R,3S)-3-(метоксиметил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегід (31 г, 145 ммоль) розчиняють в суміші метанол/вода (1:1, 600 мл), і додають гідроксиламіну гідрохлорид (10,1 г, 145 ммоль) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (7,67 г, 72,3 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Метанол видаляють при зниженому тиску, і залишковий матеріал екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 3-(метоксиметил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксиму (33,6 г, 147 ммоль, вихід 101%), який використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

60 Стадія Н: 3-(Метоксиметил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксим (33,2 г, 145 ммоль) розчиняють в ДМФА (600 мл) та охолоджують на льодяній бані. Додають 1-

хлорпіролідин-2,5-діон (19,3 г, 145 ммоль), і реакційній суміші дозволяють повільно нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Більшу частину ДМФА видаляють при зниженому тиску, і залишковий матеріал розподіляють між водою та EtOAc. Органічну фракцію промивають водою і сольовим розчином, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням

стадія О: (2R,3S)-N-Гідрокси-3-(метоксиметил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (35,6 г, 135 ммоль, вихід 93,2%), який переносять на наступну стадію без подальшого очищення.

стадія П: (2R,3S)-3-(Метоксиметил)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-

карбімідоїлу хлорид (2,29 г, 6,70 ммоль) розчиняють в етилацетаті (40 мл), додають NaNCS

(0,544 г, 6,70 ммоль) та піридин (1,44 мл, 17,9 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 45° С,

витримуючи при цій температурі протягом 45 хв. Додають 3-(2-етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-

2-ілтіо)піридин-2-амін (1,45 г, 4,47 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 70° С, витримуючи

при цій температурі протягом ночі. (2S,3S)-3-(Метоксиметил)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-

діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (1,15 г, 3,3 ммоль) розчиняють в етилацетаті (20

мл). Додають NaNCS (0,270 г, 3,3 ммоль) та піридин (0,7 мл, 9,0 ммоль), і реакційну суміш

нагрівають до 45° С, витримуючи при цій температурі протягом 45 хв. Одержаний розчин

додають до початкової реакційної суміші і нагрівають до 70° С, витримуючи при цій температурі

протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують та розподіляють між EtOAc та водою, сушать над

натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (80% EtOAc в

гексані) з одержанням N-(3-(2-етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іл)-3-((2S,3S)-3-

(метоксиметил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (1,6 г, 2,70 ммоль, вихід

60,4%).

стадія Р: N-(3-(2-Етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іл)-3-((2S,3S)-3-

(метоксиметил)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (1,6 г, 2,70 ммоль)

розчиняють в етанолі (30 мл), додають 4 н HCl (1 мл) і нагрівають до 50° С, витримуючи при цій

температурі протягом ночі. Додають додаткову кількість 4 н HCl (1 мл) і нагрівають протягом 4

год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розподіляють між CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і

насиченим водним розчином натрію бікарбонату, екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, сушать над натрію

сульфатом, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (10% метанолу в

етилацетаті) з одержанням (1S,2S)-1-(5-(3-(2-етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-

іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-3-метоксипропан-1,2-діолу гідрохлориду (957 г, 1,74 ммоль, 64,6%

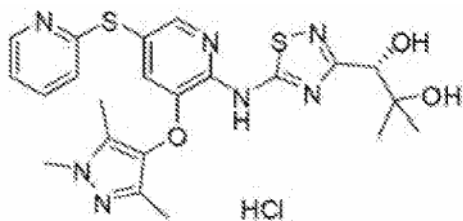
вихід) у вигляді твердої речовини рудого кольору після утворення HCl солі. Мас-спектр (хімічна

іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду = 513,1 (M+H-NC1).

Приклад 146

(S)-2-Метил-1-(5-(5-(піридин-2-ілтіо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-

іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)пропан-1,2-діолу гідрохлорид



стадія А: В колбу вміщують порошкоподібний калію гідроксид (21,89 г, 390,2 ммоль), бензойну кислоту (47,65 г, 390,2 ммоль), і додають ДМФА (500 мл). Суміш нагрівають до 50° С, витримуючи при цій температурі протягом 1 год. Додають 3-хлорпентан-2,4-діон (52,5 г, 390,2 ммоль), і реакційну суміш перемішують при 50° С, витримуючи при цій температурі протягом

ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою (1,5 л) та

екстрагують ефіром (3 x 500 мл). Об'єднані органічні фракції промивають водою, насиченим

розчином NH<sub>4</sub>Cl і сольовим розчином. Органічну фракцію сушать над натрію сульфатом та

упарюють під вакуумом з одержанням 2,4-діоксопентан-3-ілбензоат (82,59 г, вихід 96,12%) у

вигляді жовтого масла.

Стадія Б: В колбу вміщують 2,4-діоксопентан-3-ілбензоат (82,59 г, 375,0 ммоль) і додають етанол (1,5 л). Додають метилгідрозин (39,90 мл, 750,1 ммоль) в етанолі (150 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год, після чого упарюють під вакуумом з одержанням 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілбензоат (80 г, вихід 92,6%).

5 Стадія В: В колбу вміщують 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілбензоат (80 г, 347 ммоль) та додають 500 мл етанолу. Додають 3 М розчин NaOH (174 мл, 521 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Етанол видаляють під вакуумом, і водну фракцію екстрагують дихлорметаном, етилацетатом та сумішшю дихлорметан/ізопропіловий спирт (4:1). Об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють  
10 під вакуумом з одержанням 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-олу (34 г, вихід 78%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія Г: В колбу вміщують 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ол (10,46 г, 82,89 ммоль) та суміш ДМФА/діоксан (9:1, 700 мл). Реакційну суміш охолоджують до 0° С, і додають порціями 60% натрію гідрид (3,315 г, 82,89 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 15 хв, і додають 5-бром-3-нітропіколінонітрил (18 г, 78,95 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год, після чого повільно виливають у 600 мл води та перемішують протягом 10 хв. Одержану тверду речовину відфільтровують та сушать з одержанням 5-бром-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піколінонітрилу (23,70 г, 97,74% вихід) у вигляді твердої речовини блідо-рудого (білого) кольору.

20 Стадія Д: В колбу вміщують 5-бром-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піколінонітрил (27,77 г, 90,41 ммоль), піридин-2-тіол (10,55 г, 94,93 ммоль) та ДМФА (300 мл). Реакційну суміш охолоджують до 0° С, і порціями додають 95% натрію гідрид (2,741 г, 108,5 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, після чого обережно розбавляють водою (2 л) та екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію промивають сольовим розчином  
25 (4 x 500 мл), сушать над натрію сульфатом та упарюють з одержанням 5-(піридин-2-ілтїо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піколінонітрилу (29,50 г, 87,43 ммоль, вихід 96,70%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія Е: В колбу вміщують 5-(піридин-2-ілтїо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піколінонітрил (35,19 г, 88,1 ммоль) та сірчану кислоту (227,3 г, 2317 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Воду (100 мл) додають дуже повільно до реакційної суміші, яку охолоджують на льодяній бані, і далі додають 150 г льоду. NaOH (40%) повільно додають до значення рН приблизно 12. Суміш екстрагують етилацетатом (750 мл x 2) та дихлорметаном (500 мл). Об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють під вакуумом з одержанням 5-(піридин-2-ілтїо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піколінамід (27,69 г, 77,9 ммоль, вихід 89%).

30 Стадія Ж: В колбу вміщують калію гідроксид (78,8 мл, 236 ммоль), додають бром (4,04 мл, 78,8 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хв. Додають 5-(піридин-2-ілтїо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піколінамід (14 г, 39,4 ммоль) в діоксані (280 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають воду (300 мл), і реакційну суміш екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (від 50 до 100% етилацетату в гексані) з одержанням 5-(піридин-2-ілтїо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-аміну (4,64 г, 14,1 ммоль, вихід 36%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

45 Стадія З: (R)-2,2,5,5-Тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегід (16 г, 101 ммоль) [Burger, A. Synthesis 1989, (2) 93-97] розчиняють в суміші метанол/вода (1:1, 250 мл). Додають гідроксиламіну гідрохлорид (7,0 г, 101 ммоль) та Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,4 г, 51 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Метанол частково видаляють під вакуумом, і водну фракцію екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, сушать, фільтрують та упарюють з одержанням  
50 (S)-2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегіду оксиму (13 г, 75 ммоль, вихід 74%) у вигляді масла бурштинового кольору.

Стадія І: (S)-2,2,5,5-Тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегіду оксим (13 г, 75,1 ммоль) розчиняють в ДМФА (200 мл) та охолоджують на льодяній бані. Додають 1-хлорпіролідін-2,5-діон (10,0 г, 75,1 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом ночі, повільно нагріваючи до кімнатної температури. Розчин блідо-жовтого кольору виливають у воду (1,5 л) та екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції промивають водою і сольовим розчином, сушать, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (40% етилацетату в гексані) з одержанням (R)-N-гідрокси-2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлориду (12,4 г, 59,7 ммоль, вихід 79,6%).

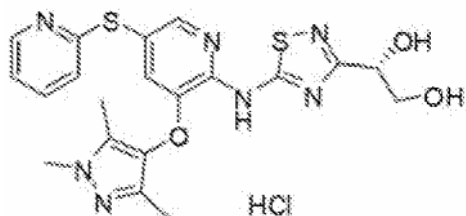
Стадія К: (R)-N-Гідрокси-2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлорид (12,4 г, 59,7 ммоль) розчиняють в Et<sub>2</sub>O (200 мл) та охолоджують на льодяній бані. Додають метансульфонілхлорид (4,6 мл, 59,7 ммоль). Триетиламін (8,3 мл, 59,7 ммоль) повільно додають, і реакційну суміш перемішують на льодяній бані протягом 30 хв. Реакційну суміш  
5 фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням (R)-2,2,5,5-тетраметил-N-(метилсульфонілокси)-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлориду (1 1,3 г, 39,55 ммоль, 66, вихід 22%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія Л: В колбу вміщують (R)-2,2,5,5-тетраметил-N-(метилсульфонілокси)-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлорид (0,371 г, 1,30 ммоль), натрію тіоціанат (0,0929 г, 1,15 ммоль), піридин (0,278  
10 мл, 3,44 ммоль) та ацетонітрил (25 мл), і реакційну суміш нагрівають до 40° С, витримуючи при цій температурі протягом 30 хв. Додають 5-(піридин-2-ілтіо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-амін (0,250 г, 0,764 ммоль), і реакційну суміш перемішують при 70° С, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Додають воду, і реакційну суміш екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють.  
15 Залишок очищують на силікагелі (від 50 до 100% етилацетату в гексані) з одержанням (S)-N-(5-(піридин-2-ілтіо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-іл)-3-(2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (0,233 г, вихід 56,5%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія М: В колбу вміщують (S)-N-(5-(піридин-2-ілтіо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-іл)-3-(2,2,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (0,233 г,  
20 0,432 ммоль), етанол (10 мл) і 3 М HCl (0,288 мл, 0,863 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 75° С, витримуючи при цій температурі протягом 1 год, і далі упарюють під вакуумом. Ефір додають до залишку, і суміш перемішують протягом 2 хв до осадження продукту. Суміш декантують, і одержану тверду речовину сушать під вакуумом з одержанням (S)-2-метил-1-(5-(5-(  
25 (піридин-2-ілтіо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)пропан-1,2-діолу гідрохлорид (0,248 г, 0,387 ммоль, вихід 89,6%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Мас-спектр (хімічна іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду = 500,1 (M+H-Cl).

Приклад 147

30 (S)-1-(5-(5-(Піридин-2-ілтіо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлорид



35 Стадія А: В колбу вміщують порошкоподібний калію гідроксид (21,89 г, 390,2 ммоль), бензойну кислоту (47,65 г, 390,2 ммоль) і ДМФА (500 мл). Суміш нагрівають до 50° С, витримуючи при цій температурі протягом 1 год. Додають 3-хлорпентан-2,4-діон (52,5 г, 390,2 ммоль), і реакційну суміш перемішують при 50° С, витримуючи при цій температурі протягом  
40 ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою (1,5 л) та екстрагують ефіром (3 x 500 мл). Об'єднані органічні фракції промивають водою, насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl і сольовим розчином. Органічну фракцію сушать над натрію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням 2,4-діоксопентан-3-ілбензоату (82,59 г, вихід 96,12%) у вигляді жовтого масла.

Стадія Б: В колбу вміщують 2,4-діоксопентан-3-ілбензоат (82,59 г, 375,0 ммоль) та додають  
45 етанол (1,5 л). До одержаного розчину додають метилгідразин (39,90 мл, 750,1 ммоль) в етанолі (150 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год та упарюють під вакуумом з одержанням 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл бензоату (80 г, 92,6% вихід).

Стадія В: В колбу вміщують 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілбензоат (80 г, 347 ммоль) і  
50 додають 500 мл етанолу. Додають 3 М розчин NaOH (174 мл, 521 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Етанол видаляють під вакуумом, і водну фракцію екстрагують дихлорметаном, етилацетатом та сумішшю дихлорметан/ізопропіловий спирт (4:1). Об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють під вакуумом з одержанням 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-олу (34 г, вихід 78%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія Г: В колбу вміщують 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ол (10,46 г, 82,89 ммоль) та додають суміш ДМФА/діоксан (9:1, 700 мл). Реакційну суміш охолоджують до 0° С, додають порціями 60% натрію гідрид (3,315 г, 82,89 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. Додають 5-бром-3-нітропіколінонітрил (18 г, 78,95 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш повільно виливають у 600 мл води та перемішують протягом 10 хв. Одержану тверду речовину відфільтровують і сушать з одержанням 5-бром-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піколінонітрилу (23,70 г, вихід 97,74%) у вигляді біло-рудого (білого) твердої речовини.

Стадія Д: В колбу вміщують 5-бром-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піколінонітрил (27,77 г, 90,41 ммоль), піридин-2-тіол (10,55 г, 94,93 ммоль) та ДМФА (300 мл). Реакційну суміш охолоджують до 0° С, і порціями додають 95% натрію гідрид (2,741 г, 108,5 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, після чого обережно розбавляють водою (2 л) та екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію промивають сольовим розчином (4 x 500 мл), сушать над натрію сульфатом та упарюють з одержанням 5-(піридин-2-ілтїо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піколінонітрилу (29,50 г, 87,43 ммоль, вихід 96,70%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія Е: В колбу вміщують 5-(піридин-2-ілтїо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піколінонітрил (35,19 г, 88,1 ммоль) і сірчану кислоту (227,3 г, 2317 ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Воду (100 мл) повільно додають до реакційної суміші, яку охолоджують на льодяній бані, після чого додають лід (150 г). Повільно додають 40% розчин NaOH до рН приблизно 12. Суміш екстрагують етилацетатом (750 мл x 2) і дихлорметаном (500 мл). Органічні фракції сушать над натрію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням 5-(піридин-2-ілтїо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піколінамід (27,69 г, 77,9 ммоль, вихід 89%).

Стадія Ж: В колбу вміщують калію гідроксид (78,8 мл, 236 ммоль) і бром (4,04 мл, 78,8 ммоль), та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хв. Додають 5-(піридин-2-ілтїо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піколінамід (14 г, 39,4 ммоль) в діоксані (280 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають воду (300 мл), і суміш екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (від 50 до 100% етилацетату в гексані) з одержанням 5-(піридин-2-ілтїо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-аміну (4,64 г, 14,18 ммоль, вихід 36%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія З: До 1000 мл води демінералізованої додають гідроксиламіну гідрохлорид (51,0 г, 734 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 5 хв. Додають карбонат натрію (38,1 г, 360 ммоль) трьома великими порціями, і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. Додають ТГФ (700 мл), з наступним додаванням (R)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду (125 г, 734 ммоль) в 800 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішують протягом 4 год, після чого виливають у ділильну лійку об'ємом 4 л. Шари розділяють, і водну фракцію двічі екстрагують МТБЕ (загальний об'єм приблизно 3000 мл). Об'єднані органічні фракції промивають водою (700 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксиму (135 г, 99%) у вигляді прозорого в'язкого масла.

Стадія 1: В 4-хгорлу круглодонну колбу об'ємом 2 л вміщують (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксим (135,1 г, 729,4 ммоль) та розчиняють в 750 мл ДМФА. Реакційну суміш вміщують на водяну баню, і 1-хлорпіролідін-2,5-діон (97,40 г, 729,4 ммоль) додають порціями протягом 2 хв. Реакційну суміш вміщують на водяну баню на 3 год. Реакційну суміш розбавляють 2 л МТБЕ і промивають 1 л води. Водну фракцію екстрагують 500 мл МТБЕ. Об'єднані органічні фракції промивають водою (5 x 800 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням додаткової кількості (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 98%) у вигляді в'язкого масла зеленого кольору.

Стадія К: В 4-хгорлу колбу об'ємом 5 л додають (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (158 г, 719 ммоль) в 2,5 л тетрагідрофурану. Суміш охолоджують до 3° С, і метансульфонілхлорид (56,1 мл, 719 ммоль) додають порціями по 10 мл протягом 10 хв. N-Етил-N-ізопропілпропан-2-амін (126 мл, 719 ммоль) додають крізь лійку для додавання протягом 12 хв. Реакційну суміш перемішують на льодяній бані протягом 30 хв, і далі при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрують, і тверді речовини промивають МТБЕ (приблизно 3 л). Фільтрат упарюють, і залишок очищують хроматографією (3 кг кремнію діоксиду, суміш гексан/EtOAc, від 7:1 до 3:1) з одержанням масла, яке повільно затвердіває під вакуумом. Тверду речовину подрібнюють з використанням ступки і пестика,

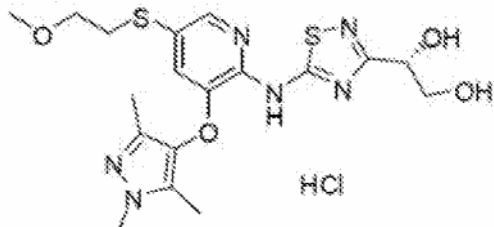
промивають гексаном (приблизно 1000 мл) та сушать з одержанням (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 531 ммоль, 73,8% вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія Л: В колбу вміщують (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (2,32 г, 7,79 ммоль), натрію тіоціанат (0,557 г, 6,87 ммоль), піридин (1,67 мл, 20,6 ммоль) та ацетонітрил (100 мл). Реакційну суміш нагрівають до 40° С, витримуючи при цій температурі протягом 30 хв, після чого додають 5-(піридин-2-ілтіо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-амін (1,5 г, 4,58 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 70° С, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Додають воду, і реакційну суміш екстрагують етилацетатом та дихлорметаном. Об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищують на силікагелі (50–100% етилацетату в гексані) з одержанням (S)-N-(5-(піридин-2-ілтіо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (1,38 г, 2,50 ммоль, вихід 54,6%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія М: В колбу вміщують (S)-N-(5-(піридин-2-ілтіо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (1,38 г, 2,50 ммоль), етанол (50 мл) і 3 М НСІ (1,67 мл, 5,00 ммоль) та нагрівають до 75° С, витримуючи при цій температурі протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і повільно додають насичений водний розчин натрію бікарбонату. Суміш екстрагують етилацетатом та дихлорметаном. Об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищують на силікагелі (від 50 до 100% етилацетату в гексані, і далі 5% метанолу в етилацетаті). Продукт розчиняють в суміші 10% метанолу в дихлорметані і додають 5 мл 2 М НСІ в ефірі. Розчин упарюють та сушать у вакуумній печі з одержанням (S)-1-(5-(5-(піридин-2-ілтіо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлориду (0,958 г, 1,65 ммоль, 65, вихід 9%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Мас-спектр (хімічна іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду = 472,1 (M+H-НСІ).

#### Приклад 148

(S)-1-(5-(5-(2-Метоксиетилтіо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлорид



Стадія А: В колбу вміщують порошкоподібний калію гідроксид (21,89 г, 390,2 ммоль), бензойну кислоту (47,65 г, 390,2 ммоль), і додають ДМФА (500 мл). Суміш нагрівають до 50° С, витримуючи при цій температурі протягом 1 год. Додають 3-хлорпентан-2,4-діон (52,5 г, 390,2 ммоль), і реакційну суміш перемішують при 50° С, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють у воді (1,5 л) та екстрагують ефіром (3 x 500 мл). Об'єднані органічні фракції промивають водою, насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl і сольовим розчином. Органічну фракцію сушать над натрію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням 2,4-діоксопентан-3-ілбензоату (82,59 г, вихід 96,12%) у вигляді жовтого масла.

Стадія Б: В колбу вміщують 2,4-діоксопентан-3-ілбензоат (82,59 г, 375,0 ммоль) та етанол (1,5 л). До одержаного розчину додають метилгідазин (39,90 мл, 750,1 ммоль) в етанолі (150 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год та упарюють під вакуумом з одержанням 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілбензоату (80 г, вихід 92,6%).

Стадія В: В колбу вміщують 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілбензоат (80 г, 347 ммоль) та 500 мл етанолу. До вищеописаної суміші додають 3 М розчин NaOH (174 мл, 521 ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Етанол видаляють під вакуумом, і водну фракцію екстрагують дихлорметаном, етилацетатом та сумішшю дихлорметан/ізопропіловий спирт (4:1). Об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють під вакуумом з одержанням 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-олу (34 г, вихід 78%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія Г: В колбу вміщують 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ол (10,46 г, 82,89 ммоль) та суміш ДМФА/діоксан (9:1, 700 мл). Реакційну суміш охолоджують до 0° С, і додають порціями 60% натрію гідрид (3,315 г, 82,89 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 15 хв, після чого додають 5-бром-3-нітропіколінонітрил (18 г, 78,95 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш повільно виливають у 600 мл води та перемішують протягом 10 хв. Одержану тверду речовину відфільтровують та сушать з одержанням 5-бром-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піколінонітрилу (23,70 г, 97,74% вихід) у вигляді блідо-рудної (білої) твердої речовини.

Стадія Д: В колбу вміщують 5-бром-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піколінонітрил (7,0 г, 23 ммоль) та H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (56 г, 570 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані, обережно додають воду (100 мл) і повільно додають 40% розчин NaOH до pH приблизно 12. Суміш екстрагують етилацетатом та дихлорметаном, і об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють під вакуумом з одержанням 5-бром-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піколінаміду (7,4 г, 23 ммоль, вихід 100%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

Стадія Е: В колбу вміщують 3 М розчин КОН (45,5 мл, 137 ммоль) та бром (1,98 мл, 38,7 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 5 хв при кімнатній температурі. Додають 5-бром-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піколінамід (7,4 г, 22,8 ммоль) в діоксані (150 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 6 год. Додають воду і реакційну суміш екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищують на силікагелі (від 50 до 100% етилацетату в гексані) з одержанням 5-бром-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-аміну (3,8 г, 12,8 ммоль, 56,2% вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Стадія Ж: До 1000 мл води демінералізованої додають гідроксиламіну гідрохлорид (51,0 г, 734 ммоль), і суміш перемішують протягом 5 хв. Додають карбонат натрію (38,1 г, 360 ммоль) трьома великими порціями, і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв. Додають ТГФ (700 мл), з наступним додаванням (R)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду (125 г, 734 ммоль) в 800 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішують протягом 4 год. Шари розділяють, і водну фракцію двічі екстрагують МТБЕ (загальний об'єм приблизно 3000 мл). Об'єднані органічні фракції промивають водою (700 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксиму (135 г, 99%) у вигляді прозорого в'язкого масла.

Стадія З: В 4-хгорлу круглодонну колбу об'ємом 2 л додають (S)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбальдегіду оксим (135,1 г, 729,4 ммоль) і 750 мл ДМФА. Реакційну суміш вміщують на водяну баню, і 1-хлорпіролідін-2,5-діон (97,40 г, 729,4 ммоль) додають порціями протягом 2 хв. Реакційну суміш вміщують на водяну баню на 3 год, після чого розбавляють 2 л МТБЕ і промивають 1 л води. Водну фракцію екстрагують 500 мл МТБЕ. Об'єднані органічні фракції промивають водою (5 x 800 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом та упарюють під вакуумом з одержанням додаткової кількості (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 98%) у вигляді в'язкого масла зеленого кольору.

Стадія 1: В 4-хгорлу колбу об'ємом 5 л вміщують (R)-N-гідрокси-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (158 г, 719 ммоль) в 2,5 л тетрагідрофурану. Суміш охолоджують до 3° С, і метансульфонілхлорид (56,1 мл, 719 ммоль) додають порціями по 10 мл протягом 10 хв. N-Етил-N-ізопропілпропан-2-амін (126 мл, 719 ммоль) додають крізь лійку для додавання протягом 12 хв. Реакційну суміш перемішують на льодяній бані протягом 30 хв, і далі при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрують, і тверді речовини промивають МТБЕ (приблизно 3 л). Фільтрат упарюють, і залишок очищують хроматографією (3 кг кремнію діоксиду, суміш гексан/EtOAc, від 7:1 до 3:1) з одержанням масла, яке повільно затвердіває під вакуумом. Тверду речовину подрібнюють з використанням ступки і пестика, промивають гексаном (приблизно 1000 мл) та сушать з одержанням (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлориду (158 г, 531 ммоль, вихід 73,8%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія К: В колбу вміщують (R)-N-(метилсульфонілокси)-1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-карбімідоїлу хлорид (1,53 г, 5,15 ммоль), піридин (1,25 мл, 15,4 ммоль), натрію тіоціанат (0,417 г, 5,15 ммоль) та ацетонітрил (15 мл). Розчин нагрівають до 40° С, витримуючи при цій температурі протягом 40 хв. Додають 5-бром-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-амін (1,02 г, 3,43 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 70° С, витримуючи при цій температурі

протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розподіляють між EtOAc та водою, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (10% MeOH/EtOAc) з одержанням (S)-N-(5-бром-3-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (1,66 г, 3,18 ммоль, вихід 92,7%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

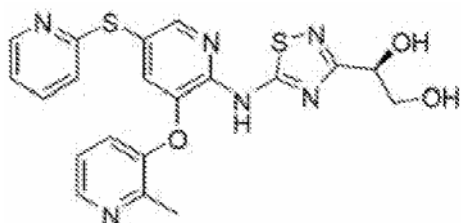
Стадія Л: До закупореної пробірки вміщують (S)-N-(5-бром-3-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (0,550 г, 1,055 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,06065 г, 0,1055 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,5821 г, 2,742 ммоль), Xantphos (0,1221 г, 0,2110 ммоль) та дегазований толуол (5 мл). Азот пропускають крізь розчин протягом 5 хв. Додають метил-3-меркаптопропаноат (0,1752 мл, 1,582 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 100° С, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають воду, і реакційну суміш екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищують на силікагелі (від 50 до 100% етилацетату в гексані) з одержанням (S)-метил-3-(6-(3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-іламіно)-5-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-ілокси)піридин-3-ілтіо)пропаноату (0,276 г, 0,4923 ммоль, вихід 46,67%) у вигляді жовтого масла.

Стадія М: До розчину (S)-метил-3-(6-(3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-іламіно)-5-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-ілокси)піридин-3-ілтіо)пропаноату (0,420 г, 0,749 ммоль) в ТГФ (10 мл) додають калію 2-метилпропан-2-олят (2,36 мл, 2,36 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 хв. Додають 1-бром-2-метоксиетан (0,132 г, 0,899 ммоль, у вигляді розчину в 2 мл ТГФ) і ДМФА (1 мл), і реакційну суміш перемішують протягом 20 хв при кімнатній температурі. Розчин гасять водою, екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (100% EtOAc) з одержанням (S)-N-(5-(2-метоксиетилтіо)-3-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (0,200 г, вихід 50,1%).

Стадія Н: В колбу вміщують (S)-N-(5-(2-метоксиетилтіо)-3-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-ілокси)піридин-2-іл)-3-(1,4-діоксаспіро[4,5]декан-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (0,200 г, 0,375 ммоль), 3 М HCl (0,751 мл, 0,751 ммоль) та етанол (5 мл). Реакційну суміш нагрівають до 80° С, витримуючи при цій температурі протягом 1 год, і далі охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш упарюють під вакуумом та очищують з використанням обернено-фазової хроматографії (5–95% ацетонітрилу у воді) з одержанням після утворення HCl солі (S)-1-(5-(5-(2-метоксиетилтіо)-3-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу гідрохлориду (0,165 г, 0,298 ммоль, вихід 79,4%) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр (хімічна іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду = 453,1 (M+H-HCl).

Приклад 149

(R)-1-(5-(3-(2-Метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діол



Стадія А: До розчину (S)-1-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етанолу (10,5 г, 72,8 ммоль) в суміші 150 мл ТГФ і 60 мл води додають гідроксиламіну гідрохлорид (5,06 г, 72,8 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 20 хв. Додають Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,78 г, 35,7 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом ночі. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом, промивають водою і сольовим розчином, сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням (R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегіду оксиму (10,3 г, 71,0 ммоль, вихід 97,4%).

Стадія Б: До розчину (R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегіду оксиму (10,3 г, 71,0 ммоль) в 40 мл ДМФА додають 1-хлорпіролідін-2,5-діон (10,4 г, 78,1 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають в суміш ефіру (1400 мл) та води (500 мл). Ефірну фракцію екстрагують водою (5 x 500 мл), сушать над

магнію сульфатом, фільтрують та упарюють до (S)-N-гідрокси-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлориду (10,0 г, 55,7 ммоль, вихід 78,5%) у вигляді білої твердої речовини.

Стадія В: До розчину (S)-N-гідрокси-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлориду (9,88 г, 55,01 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0° С додають метансульфонілхлорид (4,703 мл, 60,51 ммоль), з наступним додаванням N,N-діізопропілетиламіну (10,54 мл, 60,51 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 1 год при кімнатній температурі, фільтрують та упарюють під вакуумом. Залишок очищують на силікагелі (25–100% етилацетату в гексані) з одержанням (S)-2,2-диметил-N-(метилсульфонілокси)-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлориду (12,28 г, 47,65 ммоль, вихід 86,63%) у вигляді безбарвного масла.

Стадія Г: До 600 мл ДМФА в 4-хгорлій круглодонній колбі об'ємом 3000 мл, обладнаній механізмом верхньої мішалки, в атмосфері азоту додають 2-метилпіридин-3-ол (71,8 г, 658 ммоль), і суміш охолоджують до 2° С. Протягом 30 хв додають 60% натрію гідрид (26,3 г, 658 ммоль), підтримуючи внутрішню температуру нижче 10° С. Реакційну суміш перемішують, поки вона нагрівається до кімнатної температури протягом 1 год. Додають розчин 5-бром-3-нітропіколінонітрилу (150 г, 658 ммоль) в 400 мл ДМФА у вигляді двох порцій, і реакційну суміш утримують при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Порціями додають піридин-2-тіол (73,1 г, 658 ммоль) у вигляді твердої речовини, і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв до розчинення матеріалу, після чого охолоджують до 3° С. Натрію гідрид (26,3 г, 658 ммоль) додають порціями протягом 35 хв, підтримуючи внутрішню температуру нижче 10° С. Реакційну суміш видаляють з льодяної бані і нагрівають до кімнатної температури при перемішуванні протягом 12 год. Реакційну суміш розбавляють 4 об'ємами (8 л) сольового розчину та перемішують протягом 30 хв; в цій точці утворюється тверда речовина. Тверду речовину відфільтровують, і фільтрат екстрагують МТБЕ (загальний об'єм 10 л). Фракцію МТБЕ упарюють під вакуумом. Тверду речовину поєднують з упареним матеріалом і розчиняють в етилацетаті (3 л). Органічну фракцію промивають сольовим розчином (4 x 1 л), сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють під вакуумом. Утворену тверду речовину подрібнюють на порошок та сушать під вакуумом протягом 4 год. Порошок переносять в 30 мл МТБЕ/10 г продукту, і суміш перемішують протягом 30 хв. Тверду речовину відфільтровують та сушать під вакуумом (2 год). Маточник упарюють та розтирають з МТБЕ (з таким же співвідношенням). Тверді речовини поєднують і сушать протягом 3 год під вакуумом з одержанням 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінонітрилу (181 г, 85%).

Стадія Д: До конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (90 мл), охолодженої на льодяній бані, додають 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінонітрил (43 г, 130 ммоль) такими порціями, щоб внутрішня температура не перевищувала 50° С, але не знижувалася нижче 25° С. Після завершення додавання, суміш перемішують на льодяній бані до тих пір, поки реакційна суміш почне охолоджуватися, і в цій точці реакційну суміш знімають з льодяної бані і нагрівають до 50° С. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і повільно до суміші води з льодом протягом 3 хв (приблизно 1400 мл 30% льоду у воді). Суміш додатково охолоджують на льодяній бані до 5° С. Суміш нейтралізують приблизно до рН 10 за допомогою 4 М розчину NaOH (приблизно 800 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче 20° С; в цій точці утворюється тверда речовина. Суміш перемішують протягом 20 хв. Суміш фільтрують і промивають МТБЕ (5 x 150 мл), гексану (5 x 100 мл), та сушать під вакуумом з одержанням 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінамід (43 г, 96%).

Стадія Е: До розчину NaOH (2 М, 90 мл, 182 ммоль) при 0° С додають бром (8,71 г, 54 ммоль), і реакційну суміш перемішують при 0° С, витримуючи при цій температурі протягом 30 хв. Додають 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піколінамід (1 1,2 г, 36,3 ммоль) в діоксані (100 мл), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год, з наступним нагріванням до 80° С, витримуючи при цій температурі протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та підкислюють до рН 1 з використанням конц. HCl. Реакційну суміш підлучують; осаджується тверда речовина. Тверду речовину відфільтровують та сушать під вакуумом з одержанням 5-бром-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-аміну (4,1 г, 41%).

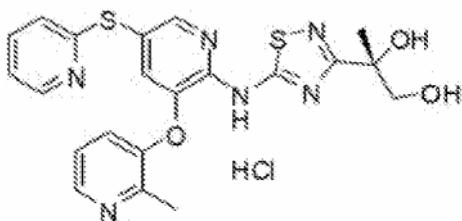
Стадія Ж: В колбу вміщують (S)-2,2-диметил-N-(метилсульфонілокси)-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлорид (4,5 г, 18 ммоль), натрію тіоціанат (1,3 г, 15 ммоль), піридин (3,8 мл, 46 ммоль) та етилацетат (200 мл). Реакційну суміш перемішують та нагрівають до 40° С, витримуючи при цій температурі протягом 45 хв. Додають 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-амін (3,2 г, 10 ммоль), і реакційну суміш перемішують при 70° С, витримуючи при цій температурі протягом ночі. Додають воду, і реакційну суміш екстрагують етилацетатом, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (25–100% етилацетату в гексані) з одержанням (R)-3-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-

N-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (3,8 г, 7,7 ммоль, вихід 75%).

Стадія 3: В колбу вміщують (R)-3-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-N-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (3,8 г, 7,683 ммоль) та додають етанол (40 мл). Додають 3 М HCl (5,122 мл, 15,37 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 70° С, витримуючи при цій температурі протягом 1 год, після чого охолоджують до кімнатної температури. Етанол видаляють під вакуумом, і додають насичений розчин натрію бікарбонату. Водну фракцію екстрагують етилацетатом. Більша частина продукту осаджується з водної фракції, і її відокремлюють фільтрацією. Тверду речовину і залишок з органічної фракції очищують на силікагелі (10–15% метанолу в етилацетаті) з одержанням (R)-1-(5-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу (2,877 г, 6,330 ммоль, вихід 82,38%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Мас-спектр (хімічна іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду = 455,1 (M+H).

Приклад 150

(S)-2-(5-(3-(2-Метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)пропан-1,2-діоле гідрохлорид



Стадія А: До 600 мл ДМФА в 4-хгорлій круглодонній колбі об'ємом 3000 мл, обладнаній механізмом верхньої мішалки, в атмосфері азоту додають 2-метилпіридин-3-ол (71,8 г, 658 ммоль), і реакційну суміш охолоджують до 2° С. Натрію гідрид (60%; 26,3 г, 658 ммоль) додають протягом 30 хв з такою швидкістю, щоб внутрішня температура не перевищувала 10° С. Реакційну суміш перемішують, поки вона нагрівається до кімнатної температури протягом 1 год. Додають 5-бром-3-нітропіколінонітрил (150 г, 658 ммоль) у вигляді розчину в 400 мл ДМФА двома порціями, і реакційну суміш утримують при кімнатній температурі протягом 1,5 год. До реакційної суміші при кімнатній температурі додають порціями піридин-2-тіол (73,1 г, 658 ммоль) у вигляді твердої речовини, і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв до розчинення матеріалу. Реакційну суміш охолоджують до 3° С, і натрію гідрид (26,3 г, 658 ммоль) додають порціями протягом 35 хв з такою швидкістю, щоб внутрішня температура не перевищувала 10° С. Реакційну суміш знімають з льодяної бані та нагрівають до кімнатної температури при перемішуванні протягом 12 год. Реакційну суміш розбавляють 4 об'ємами (8 л) сольового розчину та перемішують протягом 30 хв; в цій точці утворюється тверда речовина. Тверду речовину відфільтровують, і фільтрат екстрагують МТБЕ (загальний об'єм 10 л). Фракцію МТБЕ упарюють під вакуумом. Тверду речовину поєднують з упареним матеріалом та розчиняють в етилацетаті (3 л). Фракцію EtOAc промивають сольовим розчином (4 x 1 л), сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують та упарюють під вакуумом. Утворену тверду речовину подрібнюють на порошок та сушать під вакуумом протягом 4 год. Порошок переносять в 30 мл МТБЕ/10 г продукту, і суміш перемішують протягом 30 хв. Тверду речовину відфільтровують та сушать під вакуумом (2 год). Маточник упарюють та розтирають з МТБЕ (з таким же співвідношенням). Тверді речовини об'єднують та сушать протягом 3 год під вакуумом з одержанням 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінонітрилу (181 г, 85%).

Стадія Б: До конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (90 мл), охолодженої на льодяній бані, додають 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінонітрил (43 г, 130 ммоль) такими порціями, щоб внутрішня температура не перевищувала 50° С, але не знижувалася нижче 25° С. Після завершення додавання, суміш перемішують на льодяній бані до тих пір, поки реакційна суміш не почне охолоджуватися; в цій точці реакційну суміш знімають з льодяної бані і нагрівають до 50° С. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, і далі повільно додають до суміші води з льодом протягом 3 хв (приблизно 1400 мл 30% льоду у воді). Суміш додатково охолоджують на льодяній бані до 5° С та нейтралізують до рН приблизно 10 за допомогою 4 М розчину NaOH (приблизно 800 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче 20° С; в цій точці утворюється тверда речовина. Суміш перемішують протягом 20 хв, після чого фільтрують і промивають МТБЕ (5 x 150 мл) та гексаном (5 x 100 мл), та сушать під вакуумом з одержанням 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінамід (43 г, 96%).

Стадія В: До 3-хгорлої круглодонної колби об'ємом 2 л додають 2 М водний розчин натрію гідроксиду (343 мл, 686 ммоль), і розчин охолоджують на льодяній бані. Додають бром (12 мл, 2S7 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 30 хв, тоді як льодяну баню забирають. Додають 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піколінамід (58 г, 171 ммоль) у вигляді суспензії приблизно в 600 мл діоксану у вигляді однієї порції. Після проходження 30 хв, конц. HCl додають порціями по 1 мл, до рН суміші приблизно 1. Реакційну суміш перемішують протягом 15 хв, і 4 н розчин NaOH додають до розчину до рН приблизно 10. Водну суміш екстрагують етилацетатом (3 x 750 мл), промивають водою (2 x 250 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над магнію сульфатом, фільтрують та упарюють. Матеріал сушать під вакуумом при 50° С; в цій точці утворюється тверда речовина червоного кольору. Тверду речовину розтирають CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (приблизно 40 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/5 г матеріалу) і тверду речовину відфільтровують. Тверду речовину промивають CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> та сушать під вакуумом при 50° С. Фільтрат упарюють під вакуумом, і матеріал очищують на силікагелі (3% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням твердої речовини червоного кольору. Дві порції об'єднують з одержанням 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-аміну (24 г, 45%).

Стадія Г: О,N-Диметилгідроксиламіну гідрохлорид (74,6 г, 765 ммоль) розчиняють в ТГФ (1 л), додають піридин (123 мл, 1531 ммоль) і перемішують протягом 30 хв. Метакрилоїлу хлорид (37,4 мл, 383 ммоль) повільно додають і перемішують протягом ночі. Тверду речовину відфільтровують, і фільтрат упарюють. Залишок розподіляють між водою та CH<sub>2</sub>Ch, промивають водою, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням N-метокси-N-метилметакриламід (56,5 г, 335 ммоль, вихід 87,5%).

Стадія Д: В круглодонну колбу вміщують трет-BuOH (850 мл), воду (850 мл), Ad-Mix-α (230 г, 166 ммоль) та метансульфонамід (15,8 г, 166 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі до прозорого стану обох фракцій (приблизно 5 хв), і далі охолоджують до 0 °С, після чого осаджуються солі оранжевого кольору. Додають N-метокси-N-метилметакриламід (21.5 г, 166 ммоль), і гетерогенну суспензію додають перемішують при 0° С, витримуючи при цій температурі протягом 2 год, нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 24 год. Реакцію гасять повільним додаванням порцій натрію бісульфіту (223 г) та перемішують протягом 1 год. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом (3 x 300 мл), сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням (R)-2,3-дигідрокси-N-метокси-N,2-диметилпропанамід (32,7 г, 200 ммоль, вихід 120%) у вигляді жовтого масла.

Стадія Е: (R)-2,3-Дигідрокси-N-метокси-N,2-диметилпропанамід (32 г, 196 ммоль) розчиняють в 2,2-диметоксипропані (241 мл, 1961 ммоль), додають 4-метилбензолсульфонові кислоти гідрат (3,73 г, 19,6 ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розподіляють між насиченим водним розчином натрію бікарбонату та CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням (R)-N-метокси-N,2,4-тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбоксаміду (22,9 г, 113 ммоль, вихід 57,5%).

Стадія Ж: (R)-N-Метокси-N,2,4-тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбоксамід (22,9 г, 113 ммоль) розчиняють в ТГФ (500 мл) та охолоджують до -78° С. 1 М ЛАГ (124 мл, 124 ммоль) повільно додають крізь лійку для додавання протягом приблизно 30 хв. Реакційну суміш перемішують ще протягом 30 хв, додають насичений водний розчин NH<sub>4</sub>Cl (125 мл), і реакційній суміші дозволяють нагрітися до кімнатної температури. Після фільтрації, суспензію суміш промивають декілька разів етилацетатом та упарюють з одержанням сирого (R)-2,2,4-триметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегіду (10 г, 69,4 ммоль, вихід 61,6%), який використовують в наступній реакції без подальшого очищення.

Стадія З: (R)-2,2,4-Триметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегід (6,9 г, 48 ммоль) розчиняють в суміші метанол/вода (1:1, 100 мл), і додають гідроксиламіну гідрохлорид (3,3 г, 48 ммоль) та Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5 г, 24 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Метанол видаляють під вакуумом, і залишковий матеріал екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням (S)-2,2,4-триметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегіду оксиму (5,7 г, 36 ммоль, вихід 75%).

Стадія 1: (S)-2,2,4-Триметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегіду оксим (5,7 г, 36 ммоль) розчиняють в ДМФА (120 мл) і додають 1-хлорпіролідін-2,5-діон (4,8 г, 36 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, після чого виливають у воду (600 мл) та перемішують. Після проходження 15 хв мутну суспензію екстрагують етилацетатом, промивають водою і сольовим розчином, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням (R)-N-гідрокси-2,2,4-триметил-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлориду (6,4 г, 33 ммоль, вихід 92%).

Стадія К: (R)-N-Гідрокси-2,2,4-триметил-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлорид (6,4 г, 33,1 ммоль) розчиняють в Et<sub>2</sub>O (ISO мл) та додають метансульфонілхлорид (2,21 мл, 28,4 ммоль).

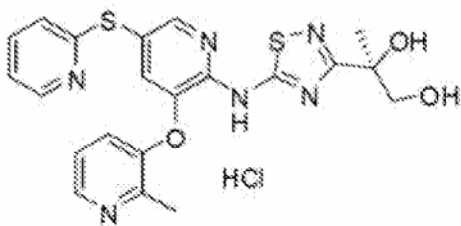
Триетиламін (3,96 мл, 28,4 ммоль) додають по краплях, і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Одержану тверду речовину відфільтровують і фільтрат упарюють. Залишок очищують на силікагелі (100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з одержанням (R)-2,2,4-триметил-N-(метилсульфонілокси)-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлориду (5,8 г, 21,3 ммоль, вихід 64,6%) у вигляді масла бурштинового кольору.

Стадія Л: (R)-2,2,4-Триметил-N-(метилсульфонілокси)-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлорид (350 мг, 1,29 ммоль) розчиняють в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6 мл). Додають  $\text{NaNCS}$  (104 мг, 1,29 ммоль) та піридин (260 мкл, 3,22 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до  $45^\circ\text{C}$ , витримуючи при цій температурі протягом 45 хв. Додають 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-амін (200 мг, 0,644 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до  $70^\circ\text{C}$ , витримуючи при цій температурі протягом 24 год. Реакційну суміш виливають у воду та екстрагують етилацетатом, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (80% етилацетату в гексані) з одержанням (S)-N-3-2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іл)-3-(2,2,4-триметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (55 мг, 0,108 ммоль, вихід 16,8%).

Стадія М: (S)-N-3-(2-Метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іл)-3-(2,2,4-триметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (55 мг, 0,108 ммоль) розчиняють в етанолі (3 мл). Додають 1 М  $\text{HCl}$  (0,3 мл), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 год. Додають додаткову кількість 1 М  $\text{HCl}$  (0,3 мл), і суміш перемішують протягом ночі. Суміш розподіляють між насиченим водним розчином натрію бікарбонату та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (15% метанолу в етилацетаті) з одержанням (S)-2-(5-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)пропан-1,2-діолу гідрохлориду (34,9 мг, 0,0691 ммоль, вихід 63,9%) у вигляді білої твердої речовини після утворення  $\text{HCl}$  солі. Мас-спектр (хімічна іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду = 451  $1(\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{HCl})$  (100) та 469,1  $1(\text{M}+\text{H}-\text{HCl})$  (30).

Приклад 151

(R)-2-(5-(3-(2-Метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)пропан-1,2-діолу гідрохлорид



Стадія А: До 600 мл ДМФА в 4-хгорлій круглодонній колбі об'ємом 3000 мл, обладнаній механізмом верхньої мішалки, в атмосфері азоту додають 2-метилпіридин-3-ол (71,8 г, 658 ммоль), і реакційну суміш охолоджують до  $2^\circ\text{C}$ . Натрію гідрид (60%; 26,3 г, 658 ммоль) додають протягом 30 хв з такою швидкістю, щоб внутрішня температура не перевищувала  $10^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують, поки вона нагрівається до кімнатної температури протягом 1 год. Додають 5-бром-3-нітропіколінонітрил (150 г, 658 ммоль) у вигляді розчину в 400 мл ДМФА двома порціями, і реакційну суміш утримують при кімнатній температурі протягом 1,5 год. До реакційної суміші при кімнатній температурі додають піридин-2-тіол (73,1 г, 658 ммоль) у вигляді твердої речовини, і реакційну суміш перемішують протягом 15 хв до розчинення матеріалу. Реакційну суміш охолоджують до  $3^\circ\text{C}$ , і натрію гідрид (26,3 г, 658 ммоль) знову додають порціями протягом 35 хв, таким чином, щоб внутрішня температура не перевищувала  $10^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш знімають з льодяної бані та нагрівають до кімнатної температури при перемішуванні протягом 12 год. Реакційну суміш розбавляють 4 об'ємами (8 л) сольового розчину та перемішують протягом 30 хв; в цій точці утворюється тверда речовина. Тверду речовину відфільтровують, і фільтрат екстрагують МТБЕ (загальний об'єм 10 л). Фракцію МТБЕ упарюють під вакуумом. Тверду речовину поєднують з упареним матеріалом та розчиняють в етилацетаті (3 л). Фракцію  $\text{EtOAc}$  промивають сольовим розчином (4 x 1 л), сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та упарюють під вакуумом. Утворену тверду речовину подрібнюють у порошок та сушать під вакуумом протягом 4 год. Матеріал переносять в 30 мл МТБЕ/10 г продукту, і реакційну суміш перемішують протягом 30 хв. Тверду речовину відфільтровують та сушать під вакуумом (2 год). Маточник упарюють та розтирають з МТБЕ (з таким же співвідношенням).

Тверді речовини об'єднують та сушать протягом 3 год під вакуумом з одержанням 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінонітрилу (181 г, 85%).

Стадія Б: До конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (90 мл), охолодженої на льодяній бані, додають 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінонітрил (43 г, 130 ммоль) такими порціями, щоб внутрішня температура не перевищувала  $50^\circ\text{C}$ , але не знижувалася нижче  $25^\circ\text{C}$ . Після завершення додавання, суміш перемішують на льодяній бані до тих пір, поки реакційна суміш почне охолоджуватися; в цій точці реакційну суміш знімають з льодяної бані і нагрівають до  $50^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та повільно додають до суміші води з льодом протягом 3 хв (приблизно 1400 мл 30% льоду у воді). Суміш додатково охолоджують на льодяній бані до  $5^\circ\text{C}$  і нейтралізують до pH повільно 10 за допомогою 4 М розчину  $\text{NaOH}$  (приблизно 800 мл) з такою швидкістю, щоб внутрішня температура не перевищувала  $20^\circ\text{C}$ ; в цій точці утворюється тверда речовина. Суміш перемішують протягом 20 хв, після чого фільтрують і промивають МТБЕ (5 x 150 мл), гексаном (5 x 100 мл), та сушать під вакуумом з одержанням 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінаміду (43 г, 96%).

Стадія В: В 3-хгорлу круглодонну колбу об'ємом 2 л вміщують 2 М водний розчин натрію гідроксиду (343 мл, 686 ммоль), і розчин охолоджують на льодяній бані. Додають бром (12 мл, 257 ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 30 хв, тоді як льодяну баню видаляють. Однією порцією додають 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піколінамід (58 г, 171 ммоль) у вигляді суспензії в приблизно 600 мл діоксану. Після проходження 30 хв, конц.  $\text{HCl}$  додають порціями по 1 мл до pH однією порцією 1. Реакційну суміш перемішують протягом 15 хв, і 4 н розчин  $\text{NaOH}$  додають до pH  $\sim 10$ . Водну суміш екстрагують етилацетатом (3 x 750 мл), промивають водою (2 x 250 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та упарюють. Матеріал сушать під вакуумом при  $50^\circ\text{C}$ ; в цій точці утворюється тверда речовина червоного кольору. Тверду речовину розтирають з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (приблизно 40 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  на 5 г матеріалу) і тверду речовину фільтрують. Тверду речовину промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і сушать під вакуумом при  $50^\circ\text{C}$ . Фільтрат упарюють під вакуумом, і залишок очищують на силікагелі (3%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з одержанням твердої речовини червоного кольору. Дві порції об'єднують з одержанням 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-аміну (24 г, 45%).

Стадія Г: О,N-Диметилгідроксиламіну гідрохлорид (74,6 г, 765 ммоль) розчиняють в ТГФ (1 л), додають піридин (123 мл, 1531 ммоль) і перемішують протягом 30 хв. Повільно додають метакрилоїлу хлорид (37,4 мл, 383 ммоль) та перемішують протягом ночі. Тверду речовину відфільтровують та упарюють. Залишок розподіляють між водою та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промивають водою, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням N-метокси-N-метилметакриламіду (56,5 г, 335 ммоль, вихід 87,5%).

Стадія Д: В круглодонну колбу вміщують  $\text{BuOH}$  (850 мл), воду (850 мл), Ad-Mix- $\beta$  (230 г, 166 ммоль) і метансульфонамід (15,8 г, 166 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі до прозорого стану обох фракцій (приблизно 5 хв), і далі охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ , після чого осаджуються солі оранжевого кольору. Додають N-метокси-N-метилметакриламід (21,5 г, 166 ммоль), і гетерогенну суспензію енергійно перемішують при  $0^\circ\text{C}$ , витримуючи при цій температурі протягом 2 год, нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 24 год. Реакцію гасять повільним додаванням порцій натрію бісульфіту (223 г) та перемішують протягом 1 год. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом (3 x 300 мл), сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням (S)-2,3-дигідрокси-N-метокси-N,2-диметилпропанаміду (32 г, 196 ммоль, вихід 118%) у вигляді жовтого масла.

Стадія Е: (S)-2,3-Дигідрокси-N-метокси-N,2-диметилпропанамід (32 г, 196 ммоль) розчиняють в 2,2-диметоксипропані (241 мл, 1961 ммоль), додають гідрат 4-метилбензолсульфонової кислоти (3,73 г, 19,6 ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розподіляють між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та насиченим водним розчином натрію бікарбонату, екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на шарі кремнію діоксиду (1,5 л, з елюацією 25% етилацетату в гексані) з одержанням (S)-N-метокси-N,2,2,4-тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбоксаміду (23,1 г, 114 ммоль, вихід 58,0%).

Стадія Ж: (S)-N-Метокси-N,2,2,4-тетраметил-1,3-діоксолан-4-карбоксамід (23,1 г, 114 ммоль) розчиняють в ТГФ (600 мл) та охолоджують до  $-78^\circ\text{C}$ . Діізобутилалюмінію гідрид (ДІБАЛ-Г, DIBAL-H, 1 М в толуолі, 125 мл, 125 ммоль) повільно додають крізь ліжку для додавання протягом приблизно 15 хв. Реакційну суміш перемішують ще протягом 30 хв при  $-78^\circ\text{C}$  після чого гасять насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Суміш розподіляють між  $\text{EtOAc}$  та водою. Дві фракції фільтрують крізь шар кремнію діоксиду і розділяють. Органічну фракцію сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням (S)-2,2,4-триметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегіду (16,4 г, 114 ммоль, вихід 100%).

Стадія 3: (S)-2,2,4-Триметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегід (5,8 г, 40 ммоль) розчиняють в суміші метанол/вода (1:1, 100 мл), гідроксиламіну гідрохлориду (2,8 г, 40 ммоль) та  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,1 г, 20 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, після чого упарюють під вакуумом. Водну фракцію екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , та органічну фракцію сушать над натрію сульфатом, фільтрують і упарюють з одержанням (R)-2,2,4-триметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегіду оксиму (4,8 г, 30 ммоль, вихід 75%).

Стадія І: (R)-2,2,4-Триметил-1,3-діоксолан-4-карбальдегіду оксим (4,8 г, 30 ммоль) розчиняють в ДМФА (100 мл) і додають 1-хлорпіролідін-2,5-діон (4,0 г, 30 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, після чого виливають у воду (600 мл) при перемішуванні. Після проходження 15 хв мутну суспензію екстрагують етилацетатом, промивають водою і сольовим розчином. Органічну фракцію сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням (S)-N-гідрокси-2,2,4-триметил-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлориду (5,5 г, 28 ммоль, вихід 94%).

Стадія К: (S)-N-Гідрокси-2,2,4-триметил-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлориду (5,5 г, 28,4 ммоль) розчиняють в  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 мл) та додають метансульфонілхлорид (2,21 мл, 28,4 ммоль). Триетиламін (3,96 мл, 28,4 ммоль) додають по краплях, і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Одержану тверду речовину відфільтровують, і фільтрат упарюють. Залишок очищують на силікагелі (100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з одержанням (S)-2,2,4-триметил-N-(метилсульфонілокси)-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлориду (4,7 г, 17,3 ммоль, вихід 60,9%) у вигляді масла бурштинового кольору.

Стадія Л: (S)-2,2,4-Триметил-N-(метилсульфонілокси)-1,3-діоксолан-4-карбімідоїлу хлорид (438 мг, 1,61 ммоль) розчиняють в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6 мл), додають  $\text{NaNCS}$  (131 мг, 1,61 ммоль) і піридин (311 мкл, 3,87 ммоль) та реакційну суміш нагрівають до  $45^\circ\text{C}$ , витримуючи при цій температурі протягом 45 хв. Додають 3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-амін (200 мг, 0,644 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до  $70^\circ\text{C}$ , витримуючи при цій температурі протягом 24 год. Реакційну суміш виливають у воду та екстрагують етилацетатом, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (80% етилацетату в гексані) з одержанням (R)-N-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іл)-3-(2,2,4-триметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-аміну (65 мг, 0,128 ммоль, вихід 19,8%).

Стадія М: (R)-N-(3-(2-Метилпіридин-3-ілокси)5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іл)-3-(2,2,4-триметил-1,3-діоксолан-4-іл)-1,2,4-тіадіазол-5-амін (65 мг, 0,128 ммоль) розчиняють в етанолі (3 мл) та додають 1 М  $\text{HCl}$  (0,3 мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 год. Додають додаткову кількість 1 М  $\text{HCl}$  (0,3 мл), і суміш перемішують протягом ночі. Суміш розподіляють між насиченим водним розчином натрію бікарбонату та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органічну фракцію сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють. Залишок очищують на силікагелі (15% метанолу в етилацетаті) з одержанням (R)-2-(5-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)пропан-1,2-діолу гідрохлориду (42,6 мг, 0,0844 ммоль, додають 66,0%) у вигляді білої твердої речовини після утворення  $\text{HCl}$  солі. Мас-спектр (хімічна іонізація при атмосферному тиску) співвідношення маси до заряду = 469,1 ( $\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$ ).

#### Приклад А

##### Аналізи глюкокінази in vitro

Ефективність активаторів глюкокінази за даним винаходом in vitro була оцінена в двох окремих аналізах: аналіз  $\text{EC}_{50}$  для оцінки активності кожної сполуки при фіксованій фізіологічно доречній концентрації глюкози, та аналіз глюкози  $S_{0,5}$  при фіксованій, близькій до насичення (якщо це можливо) концентрації сполуки, для оцінки її впливу на  $V_m$  і  $S_{0,5}$  для глюкози. Для кожного з цих аналізів, активність глюкокінази була оцінена шляхом моніторингу збільшення оптичної густини на довжині хвилі 340 нм в системі аналізу сполучення, що містить  $\text{NAD}^+$  і глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу. Аналізи проводили при температурі  $30^\circ\text{C}$  з використанням термостатично контрольованого пристрою для вимірювання оптичної щільності для планшетів (Spectramax 340PC, Molecular Devices Corp.), і прозорих, 96-лункових полістирольних планшетів з плоским дном (Costar 3695, Coming). Кожні 50 мкл суміші для аналізу містили 10 мМ  $\text{K}^+\text{MOPS}$ , pH 7,2, 2 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 50 мкМ  $\text{KCl}$ , 0,01% Тритон X-100, 2% ДМСО, 1 мкМ дитіотрейтолу, 1 мМ АТФ, 1 мМ  $\text{NAD}^+$ , 5 Од/мл глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, приблизно 5 або 0,2 нМ глюкокінази людини і (в залежності від виду аналіз) варіюючі концентрації глюкози і досліджуваної сполуки. Оптичну густину на довжині хвилі 340 нм контролювали в кінетичному режимі протягом періоду 5 хв (10 с/цикл), і значення швидкості оцінювали на базі нахилу лінійних апроксимацій до первинних даних.

##### Аналіз $\text{EC}_{50}$ глюкокінази

Для даного аналізу, концентрація глюкози була зафіксована на рівні 5 мМ, тоді як концентрації контрольного досліджу або досліджуваної сполуки варіювали в 10-точкових серіях

розведення 1:3 і звичайно були ранжовані від високої дози 50 мкМ до низької дози приблизно 2,5 нМ. У деяких аналізах, потенціал зв'язування з білками плазми для кожної з досліджуваних сполук оцінювали включенням 4% сироваткового альбуміну людини (САЛ) в буфер аналізу і порівняння одержаного значення  $EC_{50}$  з визначеним за відсутності САЛ.

5 У кожному випадку (із САЛ або без нього), стандартні 4-параметричні моделі логістики

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left[ \frac{C}{x} \right]^D}, \quad (1)$$

10 де  $x$  являє собою концентрацію сполуки,  $y$  являє собою оцінену швидкість,  $A$  і  $B$  — нижча і верхня асимптоти, відповідно,  $C$  являє собою  $EC_{50}$  і  $D$  являє собою нахил Хіл्ला.  $EC_{50}$  визначають як середню точку або точку перегину між верхньою і нижньою асимптотами.

Виявлено, що сполуки, які були прикладами в даному описі, демонструють  $EC_{50}$  в інтервалі 6 і 50 000 нМ у вищеописаному аналізі. Виявлено, що деякі сполуки, які були прикладом в даному описі, демонструють  $EC_{50}$  в інтервалі 2 і 5000 нМ. Виявлено, що деякі сполуки, що є 15 прикладом в даному описі, демонстрували  $EC_{50}$  в інтервалі 10–400, якщо аналіз здійснювали без САЛ. Виявлено, що деяка сполука, яка є прикладом в даному описі, демонструє  $EC_{50}$  в інтервалі 30–1000, коли аналіз здійснювали з 4% САЛ.

Аналіз  $S_{0,5}$  глюкози

20 Для даного аналізу, концентрація контрольного досліді і досліджуваної сполуки була зафіксована на близькому до насичення рівні, якщо це можливо, приблизно 50 мкМ, тоді як концентрації контрольного досліді або досліджуваної сполуки варіювали в 10-точкових серіях розведення 1:2 в інтервалі від 80 до приблизно 0,16 мМ. Таку ж 4-параметричну логістичну модель використовувана для аналізу (Рівняння 1) з метою оцінки відповідних кінетичних параметрів. В даному аналізі, визначення для змінних і параметрів є подібними, за винятком 25 того, що  $x$  представляє концентрацію глюкози,  $B$  являє собою швидкість в насиченні глюкозою ( $V_m$ ),  $C$  являє собою  $S_{0,5}$  для глюкози (концентрація глюкози в точці  $V_m/2$ ), і  $D$  являє собою коефіцієнт Хіл्ला.

Виявлено, що деякі сполуки, які були прикладом в даному описі, демонструють  $S_{0,5}$  в інтервалі 0,3–5 мМ у вищеописаному аналізі. Виявлено, що деякі сполуки, які були прикладом в 30 даному описі, демонструють  $S_{0,5}$  в інтервалі 0,30–1,5 мМ.

Приклад В

Вивчення фармакокінетики у мишей

Показники фармакокінетики при пероральному введенні кожної із сполук, показані в табл. 1 ("досліджувані сполуки"), були визначені, як вказано нижче.

35 Матеріали

Досліджувана сполука була введена в суміш ПЕГ400/етанол/сольовий розчин (40:20:40, об/об) для в/в введення і в 30% Carptisol у воді для в/в і п/о введення мишам CD-1. Лабеталол використовували як внутрішній стандарт для аналізу методом PX-MC/MC зразків мишей CD-1.

40 Дорослих самців мишей CD-1 одержували від Charles River Laboratories (Portage, MI). На момент початку дослідження, кожна миша CD-1 важила приблизно 30 г, і її вік становив 7–9 тижнів. Всі миші CD-1 були акліматизовані до віварію Array BioPharma Inc. як мінімум протягом 5 днів перед в/в введенням дози за допомогою ін'єкції в хвостову вену (5 мл/кг) або п/о введенням дози крізь зонд (10 мл/кг).

Тварини були еутаназовані інгаляцією  $CO_2$  і зразки крові були відібрані проколюванням 45 серця в шприци, що містили 1,5% розчин ЕДТА у воді (мас/об; рН титрували до 7,4 за допомогою 5 н розчину NaOH; кінцеве співвідношення крові до ЕДТА становило приблизно 1:9) як антикоагулянт. Плазму відокремлювали від зразків крові центрифугуванням і зберігали при температурі  $-20^\circ C$  до проведення аналізу. В наступних точках часу були відібрані зразки в групі в/в введення: 0,017, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 і 24 год після введення дози. В наступних 50 точках часу були відібрані зразки в групі п/о введення: 0,25, 0,50, 1, 4, 8 і 24 год після введення дози.

Методи

Білок осаджували з 20 мкл плазми миші з додаванням 200 мкл 0,1% оцтової кислоти в ацетонітрилі. Одиначну 12-точкову калібрувальну криву одержували першим серійно 55 розведенням (1:3) запасного розчину досліджуваної сполуки 40 мкг/мл в ацетонітрилі. Далі нативну плазму миші CD1 (20 мкл) додавали до кожного стандартного розчину (200 мкл). Запасний розчин внутрішнього стандарту (лабеталол; 180 мкл розчину з концентрацією 0,1

мкг/мл в ацетонітрилі) далі додавали до кожного стандартного розчину і розчину зразка, до загального об'єму 400 мкл. Зразки обробляли вихровим перемішуванням протягом 5 хв і центрифугували в центрифугі Allegra X-12R (Beckman Coulter, Fullerton, CA) протягом 15 хв із швидкістю приблизно 1500 x g при температурі 4 °C. Аліквоти 100 мкл кожного супернатанту переносили за допомогою Personal Pipettor 550 мкл (Apricot Designs, Monrovia, CA) на 96-лункові планшети і розбавляли 1:1 водою категорії «для ВЕРХ». Одержані планшети були опечатані плівкою для планшетів і проаналізовані методом РХ-МС.

Система РХ-МС складалася з автосемплера HTC-PAL (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA), приладу для ВЕРХ HPI 100 (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA) і мас-спектрометру з трьома квадрупольними лінзами API4000 (Applied Biosystems, Foster City, CA). Хроматографічне утримання аналізованої речовини і внутрішнього стандарту забезпечували, використовуючи колонку Betasil Phenyl-Hexyl (2,1 x 30 мм, частинки розміром 3 мкм, Thermo Scientific) в сполученні з умовами градієнта з використанням рухомих фаз А (0,1% водний розчин мурашиної кислоти та 1% ізопропаноламіну) і В (0,1% мурашиної кислоти в ацетонітрилі). Загальна тривалість реєстрації хроматограм, включаючи час повторного врівноваження, становила для окремої ін'єкції 3,5 хв. Мас-спектрометричне визначення аналізованих речовин здійснювали з використанням режиму іонізації електророзпиленням з позитивним зарядом. Потік іоном оптимізували шляхом інфузії запасного розчину досліджуваної сполуки. Площу піків досліджуваних речовин вимірювали шляхом множинного моніторингу реакції. (MRM) переходів, унікальних для кожної сполуки.

#### Обчислення

Дані були одержані та оброблені із застосуванням програмного забезпечення Applied Biosystems Analyst (версія 1.4.2). Калібрування було здійснено побудовою графіку співвідношення площі піку аналізованої речовини та внутрішнього стандарту як функції номінальних концентрацій стандартних зразків. Модель калібрування генерували квадратичним регресом калібрувальної кривої з фактором зважування 1/x. Модель була використана для обчислення концентрації всіх зразків. Нижній ліміт кількісного визначення (LLOQ) для цього аналізу знаходився в інтервалі одноцифрових значень мкг/мл (2,03 або 6,10 мкг/мл).

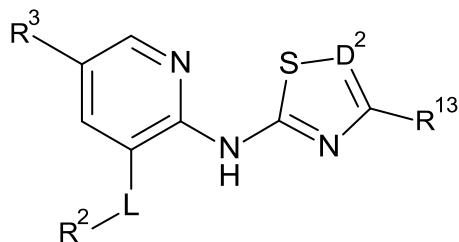
Фармакокінетичні параметри були обчислені відомими некомпартментальними методами з використанням власної програми макрокоманд Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA), РК Toolbox версія 2.0. Було обчислене середнє значення концентрації досліджуваної сполуки в плазмі від декількох тварин (n = 3) для кожної точки часу. Моделювали графік середньої концентрації проти часу для визначення параметрів фармакокінетики. Значення стандартного відхилення концентрацій в плазмі визначали тільки тоді, коли більш ніж два значення поспіль були доступні для порівняння (тобто, більші за LLOQ). Площа під кривою «концентрація в плазмі проти часу» (AUC) була визначена із застосуванням лінійної трапецієподібної інтеграції. Частина площі під кривою від останньої вимірюваної концентрації до нескінченності була оцінена на базі рівняння  $C_t/k_{off}$ , де  $C_t$ , представляє останню виміряну концентрацію і  $k_{off}$  являє собою константу швидкості елімінації. Остання була визначена на базі кривої концентрації проти часу методом лінійної регресії вибраних користувачем точок даних в кінцевій фазі напівлогарифмічного графіку. Сума значень площі під кривою до і після екстраполяції від останньої точки часу зареєстрована як значення  $AUC_{inf}$ . Біодоступність при пероральному введенні обчислювали, враховуючи співвідношення середнього нормалізованого за дозою значення площі під кривою  $AUC_{inf}$  для в/в і п/о введення.

Вищенаведений опис розглядається як виключно ілюстративний для ілюстрації принципів винаходу. Крім того, оскільки численні модифікації і зміни будуть очевидними для фахівців в даній галузі, небажано обмежувати винахід точною конструкцією і способом, показаними вище. Відповідно, всі придатні модифікації і еквіваленти можуть розглядатися як такі, що знаходяться в межах контексту винаходу, визначеного доданою формулою винаходу.

Слова "включають", "включаючи", "в тому числі", "зокрема" і "включає", в даному описі і в наступній формулі винаходу мають на меті конкретизувати присутність заявлених ознак, цілих чисел, компонентів або стадій, але вони не виключають присутності або додавання однієї або більше інших ознак, цілих чисел, компонентів, стадій або їх груп.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної Формули I



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

L являє собою O;

D² являє собою N;

R² являє собою Ar¹, hetAr¹ або hetAr²;

Ar¹ являє собою феніл, необов'язково заміщений F;

hetAr¹ являє собою 5-6-членну гетероарильну групу, що містить в кільці 1-3 атоми азоту та необов'язково заміщена від однієї до трьох (1-6C)алкільними групами;

hetAr² являє собою частково ненасичену 6,6-біциклічну гетероарильну систему кілець, що містить 1 атом азоту в кільці;

R³ являє собою Br або SR⁶;

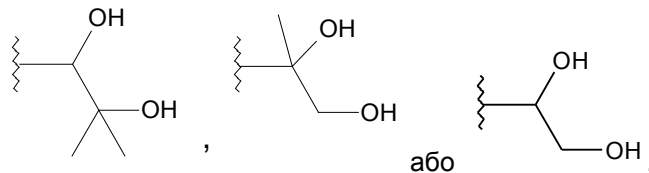
R⁶ являє собою hetAr⁴, -(1-6C)алкілОН, (1-3C)алкокси(1-6C)алкіл або циклопропіл(1-6C)алкіл;

hetAr⁴ являє собою 6-членне гетероарильне кільце, що містить 1 атом азоту та необов'язково заміщене (1-6C)алкільною групою; та

R¹³ являє собою полігідроксі(2-6C)алкіл.

2. Сполука за п. 1, де R¹³ являє собою (2-6C)алкіл, заміщений двома гідроксильними групами.

3. Сполука за п. 1, де R¹³ вибраний з:



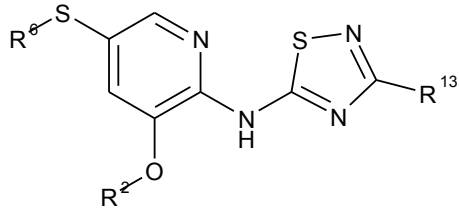
4. Сполука за п. 1-3, де R² являє собою піридил або піразоліл, необов'язково заміщений (1-6C)алкілом.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R² являє собою hetAr².

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R³ являє собою SR⁶.

7. Сполука за п. 1, де R³ являє собою SR⁶, та R⁶ являє собою (1-3C)алкокси(1-6C)алкіл, циклопропіл(1-6C)алкіл або піридил, необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з (1-6C)алкілу.

8. Сполука за п. 1, що має Формулу Ic



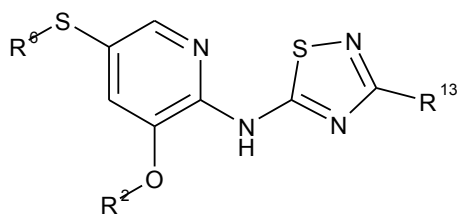
або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R¹³ являє собою 1,2-дигідроксі(2-6C)алкіл;

R² являє собою піридилічне або піразолічне кільце, кожне з яких необов'язково заміщене від однієї до трьох групами, незалежно вибраними з (1-6C)алкілу;

R⁶ являє собою (1-3C)алкокси(1-6C)алкіл, циклопропіл(1-6C)алкіл або піридил, необов'язково заміщений (1-6C)алкілом.

9. Сполука за п. 1, що має Формулу Id:



, Id

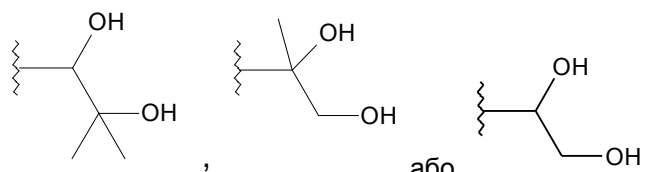
або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R<sup>13</sup> являє собою 1,2-дигідроксі(2-6C)алкіл;

5 R<sup>2</sup> являє собою пірид-3-іл, піразол-4-іл або піразол-5-іл, кожен з яких необов'язково заміщений від однієї до трьох групами, незалежно вибраними з (1-6C)алкілу;

R<sup>6</sup> являє собою метоксі(2-3C)алкіл, циклопропілметил або піридил-2-іл, необов'язково заміщений (1-6C)алкілом.

10. Сполука за пп. 8 або 9, де R<sup>13</sup> вибраний із структур:

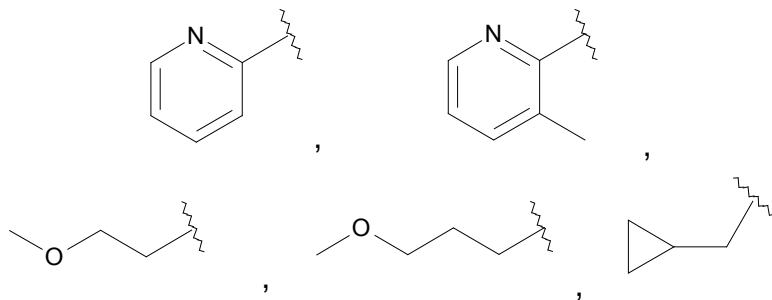


10

або

11. Сполука за будь-яким з пп. 8-10, де R<sup>2</sup> являє собою пірид-3-іл, піразол-4-іл або піразол-5-іл, заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з метилу або етилу.

12. Сполука за будь-яким з пп. 8-11, де R<sup>6</sup> вибраний із структур:



15

13. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з:

(S)-1-(5-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу;

(S)-1-(5-(3-(2,6-диметилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу;

20 (S)-1-(5-(3-(2-етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу;

(S)-1-(5-(5-(3-метилпіридин-2-ілтїо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу;

25 (S)-1-(5-(3-(2,4-диметилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу;

(S)-2-метил-1-(5-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)пропан-1,2-діолу;

(S)-1-(5-(5-(піридин-2-ілтїо)-3-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу;

30 (R)-1-(5-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу;

(S)-2-(5-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)пропан-1,2-діолу;

35 (R)-2-(5-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтїо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)пропан-1,2-діолу;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з:

(S)-1-(5-(5-(циклопропілметилтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу;

- (S)-1-(5-(5-(3-метоксипропілтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу;
- (S)-1-(5-(3-(1-етил-1Н-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу;
- 5 (S)-1-(5-(3-(1-етил-1Н-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-метилпропан-1,2-діолу;
- (S)-1-(5-(5-(2-метоксіетилтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу;
- (1S,2S)-1-(5-(3-(2-етилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-3-метоксипропан-1,2-діолу;
- 10 (S)-2-метил-1-(5-(5-(піридин-2-ілтіо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)пропан-1,2-діолу;
- (S)-1-(5-(5-(2-метоксіетилтіо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу;
- 15 або її фармацевтично прийнятна сіль.
15. Фармацевтична композиція, що містить сполуку Формули I за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний розріджувач/наповнювач або носій.
16. Сполука Формули I за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в терапії.
- 20 17. Застосування сполуки Формули I за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань або розладів, опосередкованих недостатніми рівнями активності глюкокінази або таких, які можна лікувати шляхом активації глюкокінази.
- 25 18. Спосіб лікування захворювання або розладу, опосередкованого недостатніми рівнями активності глюкокінази або таких, які можна лікувати шляхом активації глюкокінази, за яким вказаному ссавцю вводять терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I за будь-яким з пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятної солі.
19. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з:
- 30 (S)-1-(5-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу;
- (S)-2-метил-1-(5-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)пропан-1,2-діолу;
- (S)-2-(5-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)пропан-1,2-діолу;
- 35 (R)-2-(5-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)пропан-1,2-діолу;
- (S)-1-(5-(5-(циклопропілметилтіо)-3-(2-метилпіридин-3-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу;
- 40 (S)-1-(5-(3-(1-етил-1Н-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолу;
- (S)-1-(5-(3-(1-етил-1Н-піразол-5-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)-2-метилпропан-1,2-діолу;
- (S)-2-метил-1-(5-(5-(піридин-2-ілтіо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)пропан-1,2-діолу;
- 45 або її фармацевтично прийнятна сіль.
20. Сполука за п. 1, яка є
- (S)-1-(5-(3-(2-метилпіридин-3-ілокси)-5-(піридин-2-ілтіо)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)етан-1,2-діолом; або її фармацевтично прийнятна сіль.
- 50 21. Сполука за п. 1, яка є
- (S)-2-метил-1-(5-(5-(піридин-2-ілтіо)-3-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-ілокси)піридин-2-іламіно)-1,2,4-тіадіазол-3-іл)пропан-1,2-діолом; або її фармацевтично прийнятна сіль.

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

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