



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 88909

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 309/32 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/351

A61K 31/366

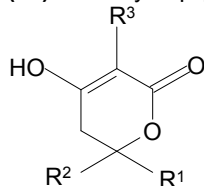
A61P 31/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ІНГІБІТОРИ РНК-ЗАЛЕЖНОЇ РНК-ПОЛІМЕРАЗИ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

1

- (21) а200700852  
(22) 05.08.2005  
(24) 10.12.2009  
(86) РСТ/IB2005/002697, 05.08.2005  
(31) 60/602,618  
(32) 18.08.2004  
(33) US  
(46) 10.12.2009, Бюл.№ 23, 2009 р.  
(72) ҐОНСАЛЕС ХАВ'ЕР, US, ДЖУЕЛЛ ТАНЯ МІШЕЛЬ, US, ЛІ ХУИ, US, ЛІНТОН АНЖЕЛІКА, US, ТАТЛОК ДЖОН ГОВАРД, US  
(73) ПФАЙЗЕР ІНК., US  
(56) WO 2004/074270 A, 02.09.2004  
WO 03/095441 A, 20.11.2003  
WO 94/11361, 26.05.1994  
WO 98/19997, 14.05.1998  
WO 99/14210, 25.03.1999  
WO 00/15634, 23.03.2000  
(57) 1. Сполука формули (4)



' 4

де:

R<sup>1</sup> - циклопентил;  
R<sup>2</sup> - -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> (5-6-членний гетероцикл), причому вказаний 5-6-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним R<sup>4</sup>;  
R<sup>3</sup> - -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил) або -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> (4-10-членний гетероцикл), причому кожна вказана C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арильна та 4-10-членна гетероциклічна частини вказаного R<sup>3</sup>, як варіант, заміщені принаймні одним R<sup>5</sup>;  
кожний R<sup>4</sup> незалежно вибрано з групи: галоген, -OR<sup>6</sup>, оксо, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -OC(O)R<sup>6</sup>, -

2

NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл та C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, де вказані C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл та C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним R<sup>5</sup>;  
кожний R<sup>5</sup> незалежно вибрано з групи: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, галоген, -OR<sup>6</sup>, -CF<sub>3</sub> та -CN;  
кожний R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> незалежно вибрано з групи: гідроген та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл;  
n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; а  
t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; або  
її фармацевтично прийнятні солі або сольвати, за умови, що сполука формули (4) не представляє 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он, 3-[(6-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-циклопентил-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он, або 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етилпіридин-3-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он.  
2. Сполука за п. 1, де n дорівнює 1 або 2, а t дорівнює 1 або 2.  
3. Сполука за п. 2, де n дорівнює 2.  
4. Сполука за п. 3, де R<sup>3</sup> - -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> (4-10-членний гетероцикл), що як варіант, заміщено принаймні одним R<sup>5</sup>.  
5. Сполука за п. 4, де t дорівнює 1.  
6. Сполука за п. 5, де R<sup>2</sup> - -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(піридил), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(піразоліл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(піроліл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(оксазоліл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(тіазоліл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(імідазоліл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(ізоксазоліл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(ізотіазоліл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(1,2,3-триазоліл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(1,3,4-триазоліл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(1,3,4-тіадіазоліл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(піридазиніл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(піримідиніл), -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(піразиніл), або -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(1,3,5-триазиніл), кожний з яких, як варіант, заміщено принаймні одним R<sup>4</sup>.  
7. Сполука за п. 6, де R<sup>3</sup> - -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>[(1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл), що як варіант, заміщено принаймні одним R<sup>5</sup>.

(13) C2

(11) 88909

(19) UA



(+)-6-циклопентил-3-[(5,7-  
диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-

22. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-19 та однієї чи більше інших антивірусних речовин в отриманні медикаменту для лікування свавця, який потерпає від інфікування вірусом гепатиту С,

де медикамент призначено для одночасного, послідовного або окремого дозування індивідуальних

компонентів у лікуванні.

Заявлений винахід стосується сполук, корисних як інгібітори ферменту полімераза вірусу гепатиту С (ВГС), фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, способів застосування таких сполук та композицій у лікуванні інфікованих ВГС ссавців, як-то людей, та способів та напівпродуктів, корисних в отриманні таких сполук.

Винахід стосується засобів, що інгібують РНК-залежну РНК-полімеразу (РзРп) вірусу гепатиту С (ВГС). Винахід також стосується застосування таких сполук у фармацевтичних композиціях та терапевтичному лікуванні, корисних для інгібування реплікації ВГС.

ВГС є покритим оболонкою РНК-вірусом, що містить одноланцюговий позитивно спрямований РНК-геном довжиною приблизно 9,5кб (Choo, et al., *Science* 244:359-362 (1989)). РНК-геном містить 5'-нетрансльований регіон (5' НТР) з 341 нуклеотидів (Brown, et al., *Nucl. Кислоти Res.* 20:5041-5045 (1992); Bukh, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:4942-4946 (1992)), велику відкриту рамку зчитування (ВРЗ), що кодує одиничний поліпептид з 3010-3040 амінокислот (Choo, et al. (1989), вище;), та 3'-нетрансльований регіон (3'-НТР) змінної довжини з приблизно 230 нуклеотидів (Kolykhalov, et al., *J. Virol.* 70:3363-3371 (1996); Tanaka, et al., *J. Virol.* 70:3307-3312 (1996)).

5' НТР є одним з найзбережених регіонів вірусного геному та грає центральну роль у початку трансляції вірусного поліпротеїну. Одинична ВРЗ кодує поліпротеїн, що спів- або після-трансляційно перетворюється у структурні (серцевина, Е1, та Е2) та неструктурні (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, та NS5B) вірусні білки клітинними або вірусними протеїназами (Bartenschlager (1997), вище). 3' НТР складається з трьох відмінних регіонів: змінний регіон з приблизно 38 нуклеотидів після стоп-кодону поліпротеїну, поліуридинова ділянка змінної довжини з розсіяними заміщеннями цистеїнів, та 98 нуклеотидів (нт) на самому 3' кінці, котрі є високозбереженими серед різних ізолятів ВГС. Порядок генів у геномі такий: NH<sub>2</sub>-С-Е1-Е2-р7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH (Grakoui, et al., *J. Virol.* 67:1385-1395(1993)).

Вірус гепатиту С (ВГС) є членом роду гепаті-віруси у родині Flaviviridae. Він є головним чинником не-А, неВ вірусного гепатиту та є головним чинником гепатиту при переливанні крові та, як вважають, викликає значну частину випадків гепатиту у світі. Хоча гостра інфекція ВГС є часто безсимптомною, близько 80% випадків вважають хронічним гепатитом. Постійну властивість інфекції ВГС пояснено її здатністю уникати імунного контролю хазяїна внаслідок гіпермінливості незахищених регіонів в оболонці білку Е2 (Weiner, et al. *Virology* 180:842-848 (1991); Weiner, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:3468-3472 (1992)).

Процесинг структурних білків серцевини (С), білку оболонки 1 та (Е1, Е2), та регіону р7 опосередковано сигнальними пептидазами хазяїна. На

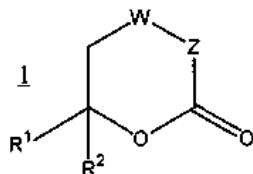
відміну, розвиток неструктурного (NS) регіону завершується двома вірусними ферментами. Поліпротеїн ВГС спершу розщеплюється сигнальною пептидазою хазяїна, утворюючи структурні білки С/Е1, Е1/Е2, Е2/р7, та р7/NS2 (Hijikata, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:5547-5551 (1991); Line, et al., *J. Virol.* 68:5063-5073 (1994)). Протеїназа NS2-3, котра є металопротеазою, тоді розщеплює на зчленуванні NS2/NS3. Комплекс протеїназ NS3/4A (NS3 серинова протеаза/NS4А-кофактор), тоді на усіх залишкових сайтах розщеплення (Bartenschlager, et al., *J. Virol.* 67:3835-3844 (1993); Bartenschlager, (1997), вище). Активності РНК-гелікази та НТРази також ідентифіковані у білку NS3. Функції N-термінальної однієї третини білку NS3 як протеази та залишкові дві третини молекули діють як гелікази/АТФаза, котрі, можна вважати, залучені у реплікацію ВГС (Bartenschlager, (1997), вище). NS5А може бути фосфорилуваною та діяти як припустимий кофактор NS5В. Четвертий вірусний фермент, NS5В, є РНК-залежною РНК-полімеразою (РзРп) та ключовим компонентом, відповідним за реплікацію вірусного РНК-геному (Lohmann, et al., *J. Virol.* 71:8416-8428 (1997)).

Реплікація ВГС, можна вважати, відбувається в асоційованих з мембраною реплікаційних комплексах. У них геномний плюс-ланцюг РНК транскрибовано у мінус-ланцюг РНК, котрий у свою чергу можна застосовувати як темплат для синтезу вторинних геномних плюс-ланцюгів. Два вірусні білки, можна думати, залучені у цю реакцію білок NS3, котрий несе у карбокси-терміналі дві третини нуклеозид-трифосфатазу/РНК-геліказу, та білок NS5В, котр асоційовано з мембранним фосфопротеїном, з РНК-залежною РНК-полімеразою активністю (РзРп) (Hwang, et al., *J. Virol.* 227:439-446 (1997)). Хоча роль NS3 у РНК-реплікації є менш ясною, NS5В безсумнівно є ключовим ферментом, відповідним за синтез вторинних РНК-ланцюгів. Застосовуючи рекомбінантні бакуловіруси для експресії NS5В у клітинах комах та синтетичну невірусну РНК як субстрат, дві ферментні активності ідентифіковані як асоційовані з NS5В. Дві активності охоплюють активність праймер-залежної РзРп та термінальної трансферази (ТНТази). Активність NS5В підтвердили та крім того охарактеризували застосуванням РНК-геному ВГС як субстрату (Lohmann, et al., *Virology* 249:108-118 (1998)). Останні дослідження показали, що NS5В з усіченням 21 С-термінальної амінокислоти, експресований у *Escherichia coli* є також активним стосовно *in vitro* синтезу РНК (Ferrari, et al., *J. Virol.* 73:1649-1654 (1999); Yamashita, et al., *J. Biol. Chem.* 273:15479-15486(1998)).

Оскільки хронічна інфекція ВГС стосується хронічного гепатиту та у кінцевому рахунку до гепатокарциногенезису, ВГС реплікації є однією з цільових до елімінації ВГС репродукції та до prevent гепатоклітинн карцином. На жаль, сучасні підходи до лікування інфекції ВГС характеризуються від-

носно низькою ефективністю та несприятливим профілем побічної дії. Тому інтенсивні спроби спрямовані на пошук молекул для лікування цієї хвороби, охоплюючи пошук ліків для інгібування реплікації НС, оскільки є стабільна потреба у не-пептидних, низькомолекулярних сполуках, що є інгібіторами РзРп ВГС, що мають потрібні або поліпшені фізичні та хімічні властивості, прийнятні для фармацевтичного застосування.

Заявлений винахід стосується сполук формули 1



та їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів, метаболітів, проліків та сольватів, де:

W-Z -  $-C(=O)-C(-R^3)(H)-$  або  $-C(-OR^6)=C(-R^3)-$ , де коли W-Z -  $-C(-OR^6)=C(-R^3)-$ ;

кожний  $R^1$  незалежно вибрано з групи: гідроген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл, ( $C_3-C_{10}$ ) циклоалкіл, 4-10-членний гетероцикл та  $C_6-C_{10}$  арил, де вищезгадані  $R^1$ , за винятком H, як варіант, заміщені 1-4 замісниками, вибраними з  $R^4$ ;

$R^2$  вибрано з групи: замісники  $R^1$ ,  $-(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил),  $-(CR^8R^9)_t(4-10-членний\ гетероцикл)$ ,  $-(CR^8R^9)_qC(O)(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил),  $-(CR^8R^9)_qC(O)(CR^8R^9)_t(4-10-членний\ гетероцикл)$ ,  $-(CR^8R^9)_{до}(CR^8R^9)_q(C_6-C_{10}$  арил),  $-(CR^8R^9)_{до}(CR^8R^9)_q(4-10-членний\ гетероцикл)$ ,  $-(CR^8R^9)_qSO_n(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил), та  $-(CR^8R^9)_qSO_n(CR^8R^9)_t(4-10-членний\ гетероцикл)$ , де q та t дорівнюють, кожний незалежно, цілому числу 0-5, n дорівнює цілому числу 0-2, алкіл, арильна та гетероциклічна частини вказаного  $R^2$ , як варіант, заміщені 1-5  $R^4$ , та за умови, що  $R^2$  не є H;

$R^3$  - гідроген,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-NR^6R^7$  та замісники  $R^2$ ;

$R^3$  вибрано з групи: замісники  $R^3$ , за винятком того, що  $R^3$  не є H;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген, ціано, нітро, трифлуорметокси, трифлуорметил, азидо,  $C_1-C_{10}$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6OR^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $-(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил) (де t дорівнює цілому числу 0-5),  $-(CR^8R^9)_t(4-10-членний\ гетероцикл)$  (де t дорівнює цілому числу 0-5),  $C_3-C_{10}$  циклоалкіл,  $R^6-O-$ ,  $R^6-SO_n-$  (де n дорівнює цілому числу 0-2), та оксо ( $=O$ ), і де алкільна, арильна та гетероциклічна частини вказаного  $R^4$ , як варіант, заміщені 1-4 замісниками, вибраними з  $R^5$ ;

кожний  $R^5$  незалежно вибрано з групи: галоген, трифлуорметил, трифлуорметокси, ціано,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл,  $-OR^8$ ,  $C_3-C_{10}$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил, 4-10-членний гетероцикл, оксо ( $=O$ ),  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)NR^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6OR^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$  та  $-SO_2NR^6R^7$ , де алкільна, арильна та гетероциклічна частини вищезгаданих  $R^5$ , як варіант, заміщені 1-3  $R^{10}$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: H,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_3-C_{10}$  циклоалкіл,  $-(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил), та  $-(CR^8R^9)_t(4-10-членний\ гетероцикл)$ , де t дорівнює цілому числу 0-5, 1 або 2 кільцеві атоми карбону гетероциклічної групи, як варіант, заміщені оксо ( $=O$ ), та алкільна, арильна та гетероциклічна частини вищезгаданих  $R^6$  та  $R^7$ , як варіант, заміщені 1-3 замісниками: галоген, ціано, трифлуорметил, трифлуорметокси,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл,  $-(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил), та  $-(CR^8R^9)_t(4-10-членний\ гетероцикл)$ , де t дорівнює цілому числу 0-5;

кожний  $R^8$  та  $R^9$  незалежно вибрано з групи: H та  $C_1-C_4$  алкіл; та

кожний  $R^{10}$  незалежно вибрано з групи: галоген, ціано, трифлуорметил, трифлуорметокси,  $-C(O)O-R^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-C(O)(CR^8R^9)_pC(O)OR^6$ , де p дорівнює цілому числу 1-5,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл, та  $-NR^6R^7$ .

Заявлений винахід також стосується сполук формули (1), де:

W-Z -  $-C(=O)-C(-R^3)(H)-$  або  $-C(-OR^6)=C(-R^3)-$ ;

кожний  $R^1$  незалежно вибрано з групи: гідроген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл, ( $C_3-C_{10}$ ) циклоалкіл, 4-10-членний гетероцикл та  $C_6-C_{10}$  арил, де вищезгадані  $R^1$ , за винятком H, як варіант, заміщені 1-4 замісниками, вибраними з  $R^4$ ;

$R^2$  вибрано з групи: замісники  $R^1$ ,  $-(CR^8R^9)_t(C_3-C_{10}$  циклоалкіл),  $-(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил),  $-(CR^8R^9)_t(4-10-членний\ гетероцикл)$ ,  $-(CR^8R^9)_qC(O)(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил),  $-(CR^8R^9)_qC(O)(CR^8R^9)_t(4-10-членний\ гетероцикл)$ ,  $-(CR^8R^9)_{до}(CR^8R^9)_q(C_6-C_{10}$  арил),  $-(CR^8R^9)_{до}(CR^8R^9)_q(4-10-членний\ гетероцикл)$ ,  $-(CR^8R^9)_qSO_n(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил), та  $-(CR^8R^9)_qSO_n(CR^8R^9)_t(4-10-членний\ гетероцикл)$ , де q та t дорівнюють, кожний незалежно, цілому числу 0-5, n дорівнює цілому числу 0-2, алкільна, циклоалкільна, арильна та гетероциклічна частини вказаного  $R^2$ , як варіант, заміщені 1-5  $R^4$ , та за умови, що  $R^2$  не є H;

$R^3$  - гідроген,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-NR^6R^7$  та замісники  $R^2$ ;  $R^3$  вибрано з групи: замісники  $R^3$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген, ціано, нітро, трифлуорметокси, трифлуорметил, азидо,  $C_1-C_{10}$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл,  $C_3-C_{10}$  циклоалкіл,  $-(CR^8R^9)_tN(R^5)_2$ ,  $-(CR^8R^9)_tNR^6C(O)R^6$ ,  $-(CR^8R^9)_tOR^6$ ,  $-(CR^8R^9)_tC(O)R^6$ ,  $-(CR^8R^9)_tC(O)OR^6$ ,  $-(CR^8R^9)_tC(O)R^6$ ,  $-(CR^8R^9)_tNR^6C(O)R^7$ ,  $-(CR^8R^9)_tNR^6C(O)OR^6$ ,  $-(CR^8R^9)_tNR^6C(O)NR^7$ ,  $-(CR^8R^9)_tC(O)NR^6R^7$ ,  $-(CR^8R^9)_tNR^6R^7$ ,  $-(CR^8R^9)_tNR^6OR^7$ ,  $-(CR^8R^9)_tSO_2NR^6R^7$ ,  $-(CR^8R^9)_tNR^6SO_2R^7$ ,  $-(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил) (де t дорівнює цілому числу 0-5),  $-(CR^8R^9)_t(4-10-членний\ гетероцикл)$  (де t дорівнює цілому числу 0-5),  $C_3-C_{10}$  циклоалкіл,  $R^6-O-$ ,  $R^6-SO_n-$  (де n дорівнює цілому числу 0-2), та оксо ( $=O$ ), і де алкільна, арильна та гетероциклічна частини вказаного  $R^4$ , як варіант, заміщені 1-4 замісниками, вибраними з  $R^5$ ;

кожний  $R^5$  незалежно вибрано з групи: галоген, трифлуорметил, трифлуорметокси, ціано,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл,  $-OR^8$ ,  $C_3-C_{10}$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил, 4-10-членний гетероцикл, оксо ( $=O$ ),  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)NR^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6OR^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$  та  $-SO_2NR^6R^7$ , де алкільна,

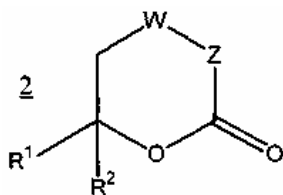
арильна та гетероциклічна частини вищезгаданих  $R^5$ , як варіант, заміщені 1-3  $R^{10}$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: H, ціано,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_3-C_{10}$  циклоалкіл,  $-(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил), та  $-(CR^8R^9)_t(4-10\text{-членний гетероцикл})$ ,  $-(CR^8R^9)_tC(O)R^8$  де  $t$  дорівнює цілому числу 0-5, 1 або 2 кільцеві атоми карбону гетероциклічної групи, як варіант, заміщені оксо ( $=O$ ), та алкільна, арильна та гетероциклічна частини вищезгаданих  $R^6$  та  $R^7$ , як варіант, заміщені 1-3 замісниками: галоген, ціано,  $C_3-C_{10}$  циклоалкіл,  $-C(O)OR^8$ ,  $-NR^8C(O)R^9$ ,  $-(CR^8R^9)_tNR^8R^9$ ,  $-OR^8$ ,  $-NC(O)R^9$ , трифлуорметил, трифлуорметокси,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл,  $-(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил), та  $-(CR^8R^9)_t(4-10\text{-членний гетероцикл})$ , де  $t$  дорівнює цілому числу 0-5;

кожний  $R^8$  та  $R^9$  незалежно вибрано з групи: H та  $C_1-C_4$  алкіл; та

кожний  $R^{10}$  незалежно вибрано з групи: галоген, ціано, трифлуорметил, трифлуорметокси,  $-C(O)OR^6$ ,  $-C(O)O-R^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-C(O)(CR^8R^9)_pC(O)OR^6$ , де  $p$  дорівнює цілому числу 1-5,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл, та  $-NR^6R^7$ .

Представлений винахід стосується сполуки формули 2



та її фармацевтично прийнятних солей, гідратів, метаболітів, проліків та сольватів, де:

$W-Z$  -  $-C(=O)-C(R^3)(H)-$ ;

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $-(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил) або  $-(CR^8R^9)_t(4-10\text{-членний гетероцикл})$ , де  $t$  дорівнює цілому числу 0-5, а арильна та гетероциклічна частини вказаного  $R^2$ , як варіант, заміщені 1-5  $R^4$ , та за умови, що  $R^2$  не є H;

$R^3$  - гідроген,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-NR^6R^7$  та замісники  $R^2$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген, ціано, нітро, трифлуорметокси, трифлуорметил, азидо,  $C_1-C_{10}$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6OR^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $-(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил) (де  $t$  дорівнює цілому числу 0-5),  $-(CR^8R^9)_t(4-10\text{-членний гетероцикл})$  (де  $t$  дорівнює цілому числу 0-5),  $C_3-C_{10}$  циклоалкіл,  $R^6-O-$ ,  $R^6-SO_n-$  (де  $n$  дорівнює цілому числу 0-2), та оксо ( $=O$ ), і де алкільна, арильна та гетероциклічна частини вказаного  $R^4$ , як варіант, заміщені 1-4 замісниками, вибраними з  $R^5$ ;

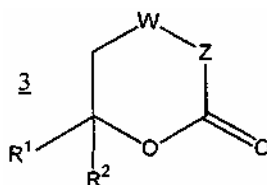
кожний  $R^5$  незалежно вибрано з групи: галоген, трифлуорметил, трифлуорметокси, ціано,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл,  $-OR^8$ ,  $C_3-C_{10}$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил, 4-10-членний гетероцикл, оксо ( $=O$ ),  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6OR^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$  та  $-SO_2NR^6R^7$ , де алкільна, арильна та гетероциклічна частини вищезгаданих  $R^5$ , як варіант, заміщені 1-3  $R^{10}$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: H,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_3-C_{10}$  циклоалкіл,  $-(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил), та  $-(CR^8R^9)_t(4-10\text{-членний гетероцикл})$ , де  $t$  дорівнює цілому числу 0-5, 1 або 2 кільцеві атоми карбону гетероциклічної групи, як варіант, заміщені оксо ( $=O$ ), та алкільна, арильна та гетероциклічна частини вищезгаданих  $R^6$  та  $R^7$ , як варіант, заміщені 1-3 замісниками: галоген, ціано, трифлуорметил, трифлуорметокси,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл,  $(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил), та  $-(CR^8R^9)_t(4-10\text{-членний гетероцикл})$ , де  $t$  дорівнює цілому числу 0-5;

кожний  $R^8$  та  $R^9$  незалежно вибрано з групи: H та  $C_1-C_4$  алкіл; та

кожний  $R^{10}$  незалежно вибрано з групи: галоген, ціано, трифлуорметил, трифлуорметокси,  $-C(O)O-R^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-C(O)(CR^8R^9)_pC(O)OR^6$ , де  $p$  дорівнює цілому числу 1-5,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл, та  $-NR^6R^7$ .

Заявлений винахід крім того стосується сполук формули (3)



та та її фармацевтично прийнятних солей, метаболітів, проліків та сольватів, де:

$W-Z$  -  $-C(=O)-C(R^3)(H)-$ ;

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $-(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил) або  $-(CR^8R^9)_t(4-10\text{-членний гетероцикл})$ , де  $t$  дорівнює цілому числу 0-5, та арильна та гетероциклічна частини вказаного  $R^2$ , як варіант, заміщені 1-5  $R^4$ , та за умови, що  $R^2$  не є H;

$R^3$  - гідроген;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген, ціано, нітро, трифлуорметокси, трифлуорметил, азидо,  $C_1-C_{10}$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6OR^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $-(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил) (де  $t$  дорівнює цілому числу 0-5),  $-(CR^8R^9)_t(4-10\text{-членний гетероцикл})$  (де  $t$  дорівнює цілому числу 0-5),  $C_3-C_{10}$  циклоалкіл,  $R^6-O-$ ,  $R^6-SO_n-$  (де  $n$  дорівнює цілому числу 0-2), та оксо ( $=O$ ), і де алкільна, арильна та гетероциклічна частини вказаного  $R^4$ , як варіант, заміщені 1-4 замісниками, вибраними з  $R^5$ ;

кожний  $R^5$  незалежно вибрано з групи: галоген, трифлуорметил, трифлуорметокси, ціано,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл,  $C_2-C_6$  алкініл,  $-OR^8$ ,  $C_3-C_{10}$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил, 4-10-членний гетероцикл, оксо ( $=O$ ),  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6OR^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$  та  $-SO_2NR^6R^7$ , де алкільна, арильна та гетероциклічна частини вищезгаданих  $R^5$ , як варіант, заміщені 1-3  $R^{10}$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: H,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_3-C_{10}$  циклоалкіл,  $-(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$  арил), та  $-(CR^8R^9)_t(4-10\text{-членний гетероцикл})$ , де  $t$  дорівнює цілому числу 0-5, 1 або 2 кільцеві атоми карбону гетероциклічної групи, як варіант, заміщені

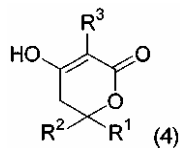
ні оксо ( $=O$ ), та алкільна, арильна та гетероциклічна частини вищезгаданих  $R^6$  та  $R^7$ , як варіант, заміщені 1-3 замісниками: галоген, ціано, трифлуорометил, трифлуорометокси,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл,  $C_2$ - $C_6$  алкініл,  $(CR^8R^9)_n(C_6-C_{10}$  арил), та  $-(CR^8R^9)_n(4-10\text{-членний гетероцикл})$ , де  $t$  дорівнює цілому числу 0-5;

кожний  $R^8$  та  $R^9$  незалежно вибрано з групи:  $H$  та  $C_1$ - $C_4$  алкіл; та

кожний  $R^{10}$  незалежно вибрано з групи: галоген, ціано, трифлуорометил, трифлуорометокси,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OR^6$ ,  $-C(O)(CR^8R^9)_pC(O)OR^6$ , де  $p$  дорівнює цілому числу 1-5,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл, та  $NR^6R^7$ .

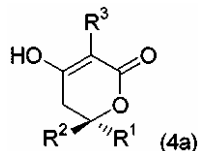
В особливому втіленні заявленого винаходу, згідно з формулою 1,  $R^2$  -  $-(CR^8R^9)_n(C_6-C_{10}$  арил), де  $t$  дорівнює цілому числу 2 до 5, а арильну частину вказаного  $R^2$ , як варіант, заміщено 1-5  $R^4$ , та за умови, що  $R^2$  не є  $H$ ; як варіант, кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген, нітро,  $C_1$ - $C_{10}$  алкіл,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-(CR^8R^9)_n(4-10\text{-членний гетероцикл})$  (де  $t$  дорівнює цілому числу 0-5),  $C_3$ - $C_{10}$  циклоалкіл,  $R^6-O$ , і де алкільна, арильна та гетероциклічна частини вказаного  $R^4$ , як варіант, заміщені 1-4 замісниками, вибраними з  $R^5$ , як варіант, кожний  $R^5$  незалежно вибрано з групи: галоген, трифлуорометил,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $-OR^6$ ,  $C_3$ - $C_{10}$  циклоалкіл,  $C_6$ - $C_{10}$  арил, оксо ( $=O$ ),  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)NR^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6OR^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$  та  $-SO_2NR^6R^7$ , де арильна та алкільна частини вищезгаданих  $R^5$ , як варіант, заміщені 1-3  $R^{10}$ ; як варіант, кожний  $R^{10}$  незалежно вибрано з групи: галоген, трифлуорометил,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OR^6$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкіл та  $NR^6R^7$ ; як варіант,  $R^3$  -  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-NR^6R^7$ , та  $-(CR^8R^9)_n(C_6-C_{10}$  арил), де  $t$  дорівнює цілому числу 2 до 5, а арильну частину вказаного  $R^2$ , як варіант, заміщено 1-5  $R^4$ .

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновані сполуки формули (4),



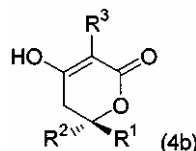
де будь-яке з визначень  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  наведено нижче.

Також запропоновані сполуки формули (4a),



де будь-яке з визначень  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  наведено нижче.

Крім того запропоновані сполуки формули (4b),



де будь-яке з визначень  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^3$  наведено нижче.

Розглянуті сполуки формули (4) охоплюють сполуки формул (4a) та (4b), якщо не вказане інше.

У наступному аспекті запропоновані сполуки формули (4) де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $-(CR^6R^7)_n(5-6\text{-членний гетероцикл})$ , де вказаний 5-6-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

$R^3$  -  $-(CR^6R^7)_n(C_6-C_{10}$  арил) або  $-(CR^6R^7)_n(4-10\text{-членний гетероцикл})$ , де кожна вказана  $C_6$ - $C_{10}$  арильна та 4-10-членна гетероциклічна частини вказаного  $R^3$ , як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл та  $C_2$ - $C_6$  алкініл, де вказані  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл та  $C_2$ - $C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^5$  незалежно вибрано з групи:  $C_1$ - $C_6$  алкіл, галоген,  $-OR^6$ ,  $-CF_3$ , та  $-CN$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

$n$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; та

$t$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, за умови, що сполука формули (4) не представляє

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он, 3-[(6-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-циклопентил-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он, або 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етилпіридин-3-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он.

Ще один аспект заявленого винаходу стосується сполук формули (4), де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $-(CR^6R^7)_n(5-6\text{-членний гетероцикл})$ , де вказаний 5-6-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

$R^3$  -  $-(CR^6R^7)_n(C_6-C_{10}$  арил) або  $-(CR^6R^7)_n(4-10\text{-членний гетероцикл})$ , де вказані арильна та гетероциклічна частини вказаного  $R^3$ , як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл та  $C_2$ - $C_6$  алкініл, де вказані  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл та  $C_2$ - $C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^5$  незалежно вибрано з групи:  $C_1$ - $C_6$  алкіл, галоген,  $-OR^6$ ,  $-CF_3$ , та  $-CN$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

n дорівнює 1 або 2; та

t дорівнює 1 або 2; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, за умови, що сполука формули (4) не представляє

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он, 3-[(6-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-циклопентил-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он, або 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етилпіридин-3-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он.

Крім того запропоновані сполуки формули (4), де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $-(CR^6R^7)_n$  (5-6-членний гетероцикл), де вказаний 5-6-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

$R^3$  -  $-(CR^6R^7)_n$  ( $C_6$ - $C_{10}$  арил) або  $-(CR^6R^7)_n$  (4-10-членний гетероцикл), де вказані арильна та гетероциклічна частини вказаного  $R^3$ , як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл та  $C_2$ - $C_6$  алкініл, де вказані  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл та  $C_2$ - $C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^5$  незалежно вибрано з групи:  $C_1$ - $C_6$  алкіл, галоген,  $-OR^6$ ,  $-CF_3$ , та  $-CN$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

n дорівнює 2; та

t дорівнює 1 або 2; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, за умови, що сполука формули (4) не представляє

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он, 3-[(6-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-циклопентил-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он, або 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етилпіридин-3-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (4), де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $-(CR^6R^7)_n$  (5-6-членний гетероцикл), де вказаний 5-6-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

$R^3$  -  $-(CR^6R^7)_n$  (4-10-членний гетероцикл), що як варіант, заміщено принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл та  $C_2$ - $C_6$  ал-

кініл, де вказані  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл та  $C_2$ - $C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^5$  незалежно вибрано з групи:  $C_1$ - $C_6$  алкіл, галоген,  $-OR^6$ ,  $-CF_3$ , та  $-CN$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

n дорівнює 2; та

t дорівнює 1 або 2; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, за умови, що сполука формули (4) не представляє

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он, 3-[(6-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-циклопентил-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он, або 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етилпіридин-3-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он.

Також тут запропоновані сполуки формули (4), де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $-(CR^6R^7)_n$  (5-6-членний гетероцикл), де вказаний 5-6-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

$R^3$  -  $-(CR^6R^7)_n$  (4-10-членний гетероцикл), що як варіант, заміщено принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл та  $C_2$ - $C_6$  алкініл, де вказані  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл та  $C_2$ - $C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^5$  незалежно вибрано з групи:  $C_1$ - $C_6$  алкіл, галоген,  $-OR^6$ ,  $-CF_3$ , та  $-CN$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

n дорівнює 2; та t дорівнює 1; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, за умови, що сполука формули (4) не представляє

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он, 3-[(6-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-циклопентил-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он, або 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етилпіридин-3-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он.

Ще один аспект стосується сполук формули (4), де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $-(CH_2)_2$ (піридил),  $-(CH_2)_2$ (піразоліл),  $-(CH_2)_2$ (піроліл),  $-(CH_2)_2$ (оксазоліл),  $-(CH_2)_2$ (тіазоліл),  $-(CH_2)_2$ (імідазоліл),  $-(CH_2)_2$ (ізоксазоліл),  $-(CH_2)_2$ (ізотіазоліл),  $-(CH_2)_2$ (1,2,3-триазоліл),  $-(CH_2)_2$ (1,3,4-триазоліл),  $-(CH_2)_2$ (1,3,4-тіадіазоліл),  $-(CH_2)_2$ (піридазиніл),  $-(CH_2)_2$ (піримідиніл),  $-(CH_2)_2$ (піразиніл), або  $-(CH_2)_2$ (1,3,5-триазиніл), кожний з яких, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

$R^3$  -  $-(CR^6R^7)_n$  (4-10-членний гетероцикл), що як варіант, заміщено принаймні одним  $R^5$ ;

гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он, або 6-

циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етилпіридин-3-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он.

Крім того запропоновано сполуки формули (4), де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $(CH_2)_2$ (піридил) або  $-(CH_2)_2$ (піразоліл), кожний з яких, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

$R^3$  -  $-(CH_2)([1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)$ , що як варіант, заміщено принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^5$  незалежно вибрано з групи:  $C_1-C_6$  алкіл, галоген,  $-OR^6$ ,  $-CF_3$ , та  $-CN$ ; та

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, за умови, що сполука формули (4) не представляє

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он, 3-[(6-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-циклопентил-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он, або 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етилпіридин-3-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он.

Ще один аспект стосується сполуки формули (4), де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $(CH_2)_2$ (піридил) або  $-(CH_2)_2$ (піразоліл), кожний з яких, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OR^6$ , та  $-NR^6R^7$ ;

$R^3$  -  $-(CH_2)([1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)$ , що як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген та  $C_1-C_6$  алкіл; та

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, за умови, що сполука формули (4) не представляє

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он, 3-[(6-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-циклопентил-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он, або 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етилпіридин-3-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он.

Крім того ще запропоновані сполуки формули (4), де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $(CH_2)_2$ (піридил), що як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OR^6$ , та  $-NR^6R^7$ ;

$R^3$  -  $-(CH_2)([1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)$ , що як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген та  $C_1-C_6$  алкіл; та

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, за умови, що сполука формули (4) не представляє

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он, 3-[(6-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-циклопентил-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он, або 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етилпіридин-3-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он.

Також запропоновані сполуки формули (4), де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $(CH_2)_2$ (піразоліл), що як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OR^6$ , та  $-NR^6R^7$ ;

$R^3$  -  $-(CH_2)([1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)$ , що як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген та  $C_1-C_6$  алкіл; та

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, за умови, що сполука формули (4) не представляє

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он, 3-[(6-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-циклопентил-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он, або 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етилпіридин-3-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки, вибрані з групи:

6-[2-(6-аміно-5-етил-2-метилпіридин-3-іл)етил]-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(4-етилпіридин-2-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-циклопентил-6-[2-(4-етилпіридин-2-іл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-циклопентил-6-[2-(2,6-діетилпіридин-4-іл)етил]-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-циклопентил-6-[2-(2,6-диметилпіридин-4-іл)етил]-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етокси-2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-5-метоксипіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-(2-ізопропілпіридин-4-іл)етил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-6-ізопропілпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-6-метилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 6-циклопентил-6-[2-(2,6-діетилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 6-циклопентил-6-[2-(2-етил-5-метоксипіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-5-пропоксипіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 6-циклопентил-6-[2-(5-етокси-2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 6-циклопентил-6-[2-(2-етил-5-пропоксипіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 6-2-[2,6-біс(2,2,2-трифлуоретил)піридин-4-іл)етил]-6-циклопентил-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(1-етил-1Н-піразол-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-(1-ізопропіл-1Н-піразол-4-іл)етил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-(5-метокси-2-метилпіридин-4-іл)етил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 6-2-[2,6-біс(2,2,2-трифлуоретил)піридин-4-іл)етил]-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 5-бромо-1-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)піридин-2(1Н)-он;  
 1-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-5-етилпіридин-2(1Н)-он;

2-[3-хлор-5-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)піридин-2-іл]-2-метилпропаннітрил;  
 (+)-6-{2-[2,6-біс(2,2,2-трифлуоретил)піридин-4-іл)етил]-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 (-)-6-{2-[2,6-біс(2,2,2-трифлуоретил)піридин-4-іл)етил]-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 (+)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-5-метоксипіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 (-)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-5-метоксипіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 (+)-6-циклопентил-6-[2-(2,6-діетилпіридин-4-іл)етил]-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 (-)-6-циклопентил-6-[2-(2,6-діетилпіридин-4-іл)етил]-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 (+)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етокси-2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 (-)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етокси-2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 (+)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-5-пропоксипіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 (-)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-5-пропоксипіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;  
 (+)-6-циклопентил-6-[2-(5-етокси-2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он; та  
 (-)-6-циклопентил-6-[2-(5-етокси-2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он; або  
 їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Наступний аспект заявленого винаходу стосується сполук формули (4),

де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $-(CR^6R^7)_n(C_6-C_{10} \text{ арил})$  або  $-(CR^6R^7)_n(4-10\text{-членний гетероцикл})$ , де кожний вказаний  $C_6-C_{10}$  арил та 4-10-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

$R^3$  -  $-(CR^6R^7)_n(4-10\text{-членний гетероцикл})$  заміщено принаймні одним  $R^5$ , та крім того, як варіант, заміщено принаймні одним  $C_1-C_6$  алкілом;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

$R^5$  - галоген, оксо,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-NR^6R^7$  та 4-10-членний гетероцикл, заміщений  $R^6$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл;

n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; та

t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, за умови, що сполука формули (4) не представляє

6-{2-[4-(бензилокси)феніл]етил}-6-циклопентил-3-[(2-циклопропіл-6-гідроксипіримідин-4-іл)метил]дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон, метил {5-[(6-циклопентил-6-{2-[4-(дифлуорметил)-3-флуорфеніл]етил}-2,4-діоксотетрагідро-2H-піран-3-іл)метил]ізоксазол-3-іл}карбамат; або 6-[2-(5-хлор-2,4-диметоксифеніл)етил]-6-циклопентил-3-[(3-піридин-2-іл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (4), де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $-(CR^6R^7)_n(C_6-C_{10}$  арил) або  $-(CR^6R^7)_n(4-10$ -членний гетероцикл), де кожний вказаний  $C_6-C_{10}$  арил та 4-10-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

$R^3$  -  $-(CH_2)(4-10$ -членний гетероцикл), що заміщено принаймні одним  $R^5$ , та крім того, як варіант, заміщено принаймні одним  $C_1-C_6$  алкілом;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

$R^5$  - галоген, оксо,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-NR^6R^7$  та 4-10-членний гетероцикл, заміщений  $R^6$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл;

n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; та

t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, за умови, що сполука формули (4) не представляє

6-{2-[4-(бензилокси)феніл]етил}-6-циклопентил-3-[(2-циклопропіл-6-гідроксипіримідин-4-іл)метил]дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон, метил {5-[(6-циклопентил-6-{2-[4-(дифлуорметил)-3-флуорфеніл]етил}-2,4-діоксотетрагідро-2H-піран-3-іл)метил]ізоксазол-3-іл}карбамат; або 6-[2-(5-хлор-2,4-диметоксифеніл)етил]-6-циклопентил-3-[(3-піридин-2-іл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон.

Крім того запропоновані сполуки формули (4), де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $-(CH_2)_2(C_6-C_{10}$  арил) або  $-(CH_2)_2(4-10$ -членний гетероцикл), де кожний вказаний  $C_6-C_{10}$  арил та 4-10-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

$R^3$  -  $-(CH_2)(4-10$ -членний гетероцикл), що заміщено принаймні одним  $R^5$ , та крім того, як варіант, заміщено принаймні одним  $C_1-C_6$  алкілом;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

$R^5$  - галоген, оксо,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-NR^6R^7$  та 4-10-членний гетероцикл, заміщений  $R^6$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл;

n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; та

t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати, за умови, що сполука формули (4) не представляє

6-{2-[4-(бензилокси)феніл]етил}-6-циклопентил-3-[(2-циклопропіл-6-гідроксипіримідин-4-іл)метил]дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон, метил {5-[(6-циклопентил-6-{2-[4-(дифлуорметил)-3-флуорфеніл]етил}-2,4-діоксотетрагідро-2H-піран-3-іл)метил]ізоксазол-3-іл}карбамат; або 6-[2-(5-хлор-2,4-диметоксифеніл)етил]-6-циклопентил-3-[(3-піридин-2-іл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон.

На додаток, тут запропоновані сполуки, вибрані з групи:

2-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил;

етил 2-[(6-{2-[3-хлор-4-(1-ціано-1-метилетил)феніл]етил}-6-циклопентил-4-гідрокси-2-оксо-5,6-дигідро-2H-піран-3-іл)метил][1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-6-карбоксилат;

6-[2-(5-хлор-2,4-диметоксифеніл)етил]-6-циклопентил-4-гідрокси-3-[(1-метил-3-піразин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-5-іл)метил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он;

6-[2-(5-хлор-2,4-диметоксифеніл)етил]-6-циклопентил-4-гідрокси-3-[(1-метил-3-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-5-іл)метил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он;

6-[2-(5-хлор-2,4-диметоксифеніл)етил]-6-циклопентил-4-гідрокси-3-[(1-метил-3-феніл-1H-1,2,4-триазол-5-іл)метил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он;

2-[4-[2-(2-циклопентил-4-гідрокси-5-[(1-метил-3-(6-метилпіридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)метил]-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил;

2-[4-[2-(2-циклопентил-5-[(1,3-диметил-5-(4-метилпірегазин-1-іл)-1H-піразол-4-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил;

2-[4-(2-{2-циклопентил-4-гідрокси-5-[(1-метил-3-піразин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-5-іл)метил]-6-оксо-

3,6-дигідро-2H-піран-2-іл}етил]-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил,

2-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(3-етил-1-метил-5-морфолін-4-іл-1H-піразол-4-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл}етил)-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил;

2-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(1,3-диметил-5-морфолін-4-іл-1H-піразол-4-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл}етил)-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил; та

2-[4-[2-(2-циклопентил-5-[(3-(дифлуорметил)-5-(диметиламіно)-1-метил-1H-піразол-4-іл]метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

У наступному аспекті заявленого винаходу запропоновані сполуки формули (4),

де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $-(CH_2)_2(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил заміщено принаймні одним  $R^{4a}$ , та як варіант, заміщено принаймні одним  $R^{4b}$ ;

$R^3$  -  $-(CR^6R^7)_n(C_6-C_{10}$  арил) або  $-(CR^6R^7)_n(4-10$ -членний гетероцикл), де вказані арильна та гетероциклічна частини вказаного  $R^3$ , як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^{4a}$  незалежно вибрано з групи: -O(4-10-членний гетероцикл), -S(4-10-членний гетероцикл), та  $-(CR^6R^7)_n(4-10$ -членний гетероцикл);

кожний  $R^{4b}$  незалежно вибрано з групи: галоген, оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^5$  незалежно вибрано з групи:  $C_1-C_6$  алкіл, галоген,  $-OR^6$ ,  $-CF_3$ , та  $-CN$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл;

$n$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; та

$t$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Ще один аспект стосується сполук формули (4), де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $-(CH_2)_2(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил заміщено принаймні одним  $R^{4a}$ , та як варіант, заміщено принаймні одним  $R^{4b}$ ;

$R^3$  -  $-(CR^6R^7)_n(C_6-C_{10}$  арил) або  $-(CR^6R^7)_n(4-10$ -членний гетероцикл), де вказані арильна та гетероциклічна частини вказаного  $R^3$ , як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^{4a}$  незалежно вибрано з групи: -O(4-10-членний гетероцикл), -S(4-10-членний гетероцикл), та  $-(CR^6R^7)_n(4-10$ -членний гетероцикл);

кожний  $R^{4b}$  незалежно вибрано з групи: галоген, оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^5$  незалежно вибрано з групи:  $C_1-C_6$  алкіл, галоген,  $-OR^6$ ,  $-CF_3$ , та  $-CN$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл; та

$t$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Також тут запропоновані сполуки формули (4), де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $-(CH_2)_2(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил заміщено принаймні одним  $R^{4a}$ , та як варіант, заміщено принаймні одним  $R^{4b}$ ;

$R^3$  -  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил) або  $-(CH_2)(4-10$ -членний гетероцикл), де вказані арильна та гетероциклічна частини вказаного  $R^3$ , як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^{4a}$  незалежно вибрано з групи: -O(4-10-членний гетероцикл), -S(4-10-членний гетероцикл), та  $-(CR^6R^7)_n(4-10$ -членний гетероцикл);

кожний  $R^{4b}$  незалежно вибрано з групи: галоген, оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^5$  незалежно вибрано з групи:  $C_1-C_6$  алкіл, галоген,  $-OR^6$ ,  $-CF_3$ , та  $-CN$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл; та

$t$  дорівнює 0 або 1; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Крім того ще, тут запропоновані сполуки формули (4), де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $-(CH_2)_2(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил заміщено принаймні одним  $R^{4a}$ , та як варіант, заміщено принаймні одним  $R^{4b}$ ;

$R^3$  -  $-(CH_2)(4-10$ -членний гетероцикл), де вказані арильна та гетероциклічна частини вказаного  $R^3$ , як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^{4a}$  незалежно вибрано з групи: -O(4-10-членний гетероцикл), -S(4-10-членний гетероцикл), та  $-(CR^6R^7)_n(4-10$ -членний гетероцикл);

кожний  $R^{4b}$  незалежно вибрано з групи: галоген, оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^5$  незалежно вибрано з групи:  $C_1-C_6$  алкіл, галоген,  $-OR^6$ ,  $-CF_3$ , та  $-CN$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл; та

$t$  дорівнює 0 або 1; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (4), де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $-(CH_2)_2(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил заміщено принаймні одним  $R^{4a}$ , та як варіант, заміщено принаймні одним  $R^{4b}$ ;

$R^3$  -  $-(CH_2)_1[1,2,4]$ триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл), що як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген та  $C_1-C_6$  алкіл;

кожний  $R^{4a}$  незалежно вибрано з групи:  $-O(4-10-членний\ гетероцикл)$ ,  $-S(4-10-членний\ гетероцикл)$ , та  $-(CR^6R^7)_1(4-10-членний\ гетероцикл)$ ;

кожний  $R^{4b}$  незалежно вибрано з групи: галоген, оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^5$  незалежно вибрано з групи:  $C_1-C_6$  алкіл, галоген,  $-OR^6$ ,  $-CF_3$ , та  $-CN$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл; та

$t$  дорівнює 0 або 1; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

У наступному аспекті ще запропоновано сполуки формули (4), де:

$R^1$  - циклопентил;

$R^2$  -  $-(CH_2)_2(C_6-C_{10}\text{ арил})$ , де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил заміщено принаймні одним  $R^{4a}$ , та як варіант, заміщено принаймні одним  $R^{4b}$ ;

$R^3$  -  $-(CH_2)_1[1,2,4]$ триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл), заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген та  $C_1-C_6$  алкіл;

кожний  $R^{4a}$  незалежно вибрано з групи:  $-O(4-10-членний\ гетероцикл)$ ,  $-S(4-10-членний\ гетероцикл)$ , та  $-(CR^6R^7)_1(4-10-членний\ гетероцикл)$ ;

кожний  $R^{4b}$  незалежно вибрано з групи: галоген, оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кожний  $R^5$  незалежно вибрано з групи:  $C_1-C_6$  алкіл, галоген,  $-OR^6$ ,  $-CF_3$ , та  $-CN$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл; та

$t$  дорівнює 0 або 1; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Також запропоновані сполуки, вибрані з групи:

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-[3-етил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)феніл]етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-[3-етил-4-(1H-піразол-1-ілметил)феніл]етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он;

6-циклопентил-6-[2-[3-етил-4-(1H-піразол-1-ілметил)феніл]етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-[3-етил-4-(1,3-тіазол-2-

ілокси)феніл]етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-[3-етил-4-(морфолін-4-ілметил)феніл]етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-[3-етил-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он;

6-циклопентил-6-[2-[3-етил-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]етил]-4-гідрокси-3-[(1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-ілметил)-5,6-дигідро-2H-піран-2-он;

6-циклопентил-6-[2-[3-етил-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он;

(+)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-[3-етил-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он;

(-)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-[3-етил-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он; та

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-[3-етил-4-(піролідин-1-ілметил)феніл]етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

У наступному аспекті заявленого винаходу запропоновані сполуки, вибрані з групи:

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропоксифеніл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он;

[4-(2-[2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-етилфеніл]ацетонітрил;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(3-етил-4-метилфеніл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он;

(6R)-6-циклопентил-6-[2-(5-етил-2,4-дигідроксифеніл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідроксифеніл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-[4-метокси-3-(трифлуорметил)феніл]етил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он;

2-[4-(2-(2-циклопентил-5-[(5,7-  
диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-  
іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-  
іл)етил)-2-(трифлуорметил)феніл]-2-  
етилбутаннітріл;

2-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(3-етил-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил;

2-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(1-етил-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил; та

2-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(1-етил-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновані сполуки, вибрані з групи:

(+)-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфеніл]ацетонітрил;

(-)-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфеніл]ацетонітрил;

(+)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

(-)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

(+)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідроксифеніл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

(-)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідроксифеніл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

(+)-6-циклопентил-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідроксифеніл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

(-)-6-циклопентил-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідроксифеніл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

(+)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-[4-гідрокси-3-(2,2,2-трифлуоретил)феніл]етил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он; та

(-)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-[4-гідрокси-3-(2,2,2-трифлуоретил)феніл]етил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Заявлений винахід крім того стосується сполук, вибраних з групи:

N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфеніл]метансульфонамід;

N-[4-(2-{2-циклопентил-4-гідрокси-5-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфеніл]метансульфонамід;

N-(4-{2-[2-циклопентил-4-гідрокси-6-оксо-5-[(1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфеніл]метансульфонамід;

N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфеніл]етансульфонамід;

N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфеніл]пропан-1-сульфонамід;

метил 4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилбензоат;

6-циклопентил-6-(2-{4-[(диметиламіно)метил]-3-етилфеніл]етил)-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-{3-етил-4-(метоксиметил)феніл]етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етил-N-метилбензамід;

6-{2-[4-(амінометил)-3-етилфеніл]етил}-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

трет-бутил 4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилбензилкарбамат;

6-циклопентил-6-[2-(4-[[[(циклопропілметил)аміно]метил]-3-етилфеніл]етил]-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он];

N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилбензил]метансульфонамід;

N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилбензил]ацетамід;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-{5-етил-2-(3-метоксипропіл)феніл]етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-{3-етил-4-(3-

метоксипропіл)феніл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-флуорбензил]ацетамід;

N-{1-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-флуорфеніл]-1-метилетил}метансульфонамід;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[4-(етилсульфоніл)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-(2-{4-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл)етил)-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

трет-бугил 2-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-етилфеноксид]етил(метил)карбамат;

трет-бутил 2-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-етилфеноксид]етилкарбамат;

6-{2-[4-(2-аміноетокси)-3-етилфеніл]етил}-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-(2-{3-етил-4-[2-(метиламіно)етокси]феніл)етил)-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[5-флуор-4-(гідроксиметил)-2-метоксифеніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

N-{(1R)-1-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)феніл]етил}етансульфонамід;

N-{(1R)-1-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)феніл]етил}-2,2,2-трифлуоретансульфонамід;

N-{(1R)-1-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)феніл]етил}метансульфонамід;

трет-бутил (1R)-1-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)феніл]етилкарбамат;

6-(2-{4-[(1R)-1-аміноетил]феніл)етил)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-[2-(5-ацетил-4-гідрокси-2-метоксифеніл)етил]-6-циклопентил-3-[(5,7-

диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-{2-[3-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]етил}-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-флуорбензойна кислота;

2-хлор-4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)бензойна кислота;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-{2-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-метилфеніл]етил}-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-(гідроксиметил)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-{2-[3-хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]етил}-6-циклопентил-4-гідрокси-3-[(1,2,4)триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-{2-[3-хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]етил}-6-циклопентил-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-{2-[3-хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]етил}-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-{2-[3-хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]етил}-3-[(6-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-циклопентил-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-{2-[4-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорметил)феніл]етил}-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

метил 4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-флуорбензоат; та

метил 2-хлор-4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)бензоат; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Ще один аспект стосується сполук, вибраних з групи:

(+)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-(гідроксиметил)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

(-)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-

(гідроксиметил)феніл]етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

(+)-N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилбензил]метансульфонамід;

(-)-N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилбензил]метансульфонамід;

(+)-N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилбензил]ацетамід;

(-)-N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилбензил]ацетамід;

(+)-6-циклопентил-6-(2-{4-[(диметиламіно)метил]-3-етилфеніл]етил)-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он; та

(-)-6-циклопентил-6-(2-{4-[(диметиламіно)метил]-3-етилфеніл]етил)-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он; або їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Крім того запропоновані сполуки, вибрані з групи:

{4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфеніл]ацетонітрил;

N-{4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфеніл]метансульфонамід;

6-циклопентил-6-{2-[3-етил-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]етил]дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон,

N-((1R)-1-{4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]феніл]етил)етансульфонамід;

6-циклопентил-6-{2-[3-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]етил]дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон,

6-циклопентил-6-(2-{4-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]етил]дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон;

трет-бутил 2-{4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфенокси]етил(метил)карбамат;

трет-бутил 2-{4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфенокси]етилкарбамат;

трет-бутил 2-{4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етил-5-метоксифенокси]етил(метил)карбамат;

N-((1R)-1-{4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]феніл]етил)-2,2,2-трифлуоретансульфонамід;

трет-бутил (1R)-1-{4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]феніл]етилкарбамат;

6-[2-(5-ацетил-4-гідрокси-2-метоксифеніл)етил]-6-циклопентилдигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон;

2-хлор-4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]бензойна кислота;

6-{2-[3-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]етил]-6-циклопентилдигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон;

6-циклопентил-6-{2-[4-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорметил)феніл]етил]дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон;

6-циклопентил-6-{2-[3-етил-4-(гідроксиметил)феніл]етил]дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон;

метил 4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-флуорбензоат;

4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-флуорбензойна кислота;

метил 2-хлор-4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]бензоат;

2-[4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-(трифлуорметил)феніл]-2-метилпропаннітрил;

[4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-(трифлуорметил)феніл]ацетонітрил;

1-[4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-

(трифлуорметил)феніл]циклопропанкарбонітрил;

2-[4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-(трифлуорметил)феніл]-2-етилбутаннітрил;

трет-бутил 4-[4-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)бутил]піперидин-1-карбоксилат;

6-циклопентил-6-[2-(2-етил-5-метоксипіридин-4-іл)етил]дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон;

6-циклопентил-6-[2-(6-етил-3-метоксипіридин-2-іл)етил]дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон;

6-циклопентил-6-[2-(5-метокси-2-метилпіридин-4-іл)етил]дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон;

та

2-{3-хлор-5-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]піридин-2-іл]-2-метилпропаннітрил; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Заявлений винахід також стосується сполук, вибраних з групи:

6-циклопентил-6-{2-[2-(циклопропілметокси)-5-етил-4-гідроксифеніл]етил]-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

6-{2-[2-(циклобутилметокси)-5-етил-4-гідроксифеніл]етил]-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он;

1-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]феніл]циклопропанкарбонітрил;

3-[(2-аміно-7Н-пуридин-6-іл)тіо]-6-[2-(5-хлор-2,4-диметоксифеніл)етил]-6-циклопентилдигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон;

2-[2-хлор-4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-

іл)(метил)аміно]-4,6-діоксотетрагідро-2H-піран-2-іл)етил)феніл]-2-метилпропаннітрил;

2-[2-хлор-4-(2-[2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)окси]-4,6-діоксотетрагідро-2H-піран-2-іл)етил)феніл]-2-метилпропаннітрил;

1-[4-(2-[2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил)-2-

(трифлуорметил)феніл]циклопропанкарбонітрил;

трет-бутил 4-(4-[2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)бутил)піперидин-1-карбоксилат; та

6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-(4-піперидин-4-ілбутил)-5,6-дигідро-2H-піран-2-он; або

їх фармацевтично прийнятні солі або сольвати.

Винахід також стосується способу лікування вірусу гепатиту С (ВГС) у ссавця, як-то людини, що полягає у застосуванні до вказаного ссавця кількості сполуки заявленого винаходу або її солі або сольвату, що є ефективною у лікуванні ВГС.

У наступному аспекті заявленого винаходу запропоновані способи лікування ссавця, як-то людини, яка потерпає від інфекції вірусом гепатиту С, що полягає у застосуванні до вказаного ссавця інгібуючої вірус гепатиту С кількості сполуки заявленого винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, проліків, фармацевтично активного метаболіту або сольвату.

Заявлений винахід також стосується способу інгібування полімерази гепатиту С, що полягає у контактуванні вказаної полімерази з інгібуючою полімеразу кількістю сполуки заявленого винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, проліків, фармацевтично активного метаболіту або сольвату.

Заявлений винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування вірусу гепатиту С (ВГС) у ссавця, як-то людини, що містить кількість сполуки заявленого винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі, проліків, фармацевтично активного метаболіту або сольвату, що є ефективною у лікуванні інфікованого ВГС ссавця, та фармацевтично прийнятний носій.

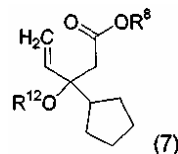
Заявлений винахід також стосується інгібування реплікації вірусу гепатиту С у ссавця, як-то людини, що полягає у застосуванні до вказаного ссавця інгібуючої реплікацію вірусу гепатиту С кількості сполуки заявленого винаходу.

Заявлений винахід крім того стосується способу інгібування активності білку РзРп вірусу гепатиту С, що полягає у контактуванні білку з ефективною кількістю сполуки заявленого винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, проліків, фармацевтично активного метаболіту або сольвату. Наприклад, активність ВГС можна інгібувати у тканині ссавця застосуванням інгібуючого ВГС засобу згідно з винаходом.

Заявлений винахід також стосується застосування сполук винаходу в отриманні медикаменту для лікування ссавця, який потерпає від інфекції

вірусом гепатиту С. Медикамент мож містити інгібуючу вірус гепатиту С кількість сполуки або сполук винаходу та фармацевтично прийнятний носій або носії.

У наступному аспекті заявленого винаходу запропоновані сполуки формули (7),



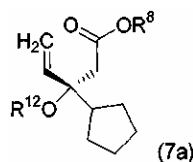
де:

$R^8$  - гідроген або  $C_1-C_6$  алкіл;

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ; та

$R^{13}$  -  $C_1-C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; або їх сіль.

Також тут запропоновані сполуки формули (7a),

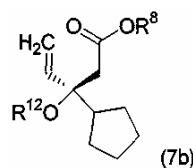


$R^8$  - гідроген або  $C_1-C_6$  алкіл;

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ; та

$R^{13}$  -  $C_1-C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; або їх сіль.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (7),



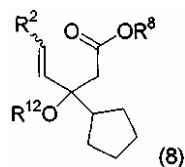
$R^8$  - гідроген або  $C_1-C_6$  алкіл;

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ; та

$R^{13}$  -  $C_1-C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; або їх сіль.

Крім того ще запропоновані будь-які з вищевведених сполук формули (7), (7a), або (7b), де  $R^8$  - гідроген або будь-які сполуки, де  $R^8$  -  $C_1-C_6$  алкіл.

Крім того тут запропоновані сполуки формули (8),



де:

$R^2$  -  $-(CR^6R^7)_n C_6-C_{10}$  арил або  $-(CR^6R^7)_n$  (5-6-членний гетероцикл), де вказані  $C_6-C_{10}$  арил або 5-6-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

$R^5$  - оксо,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CN$  та 4-10-членний гетероцикл, заміщений  $R^6$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл;

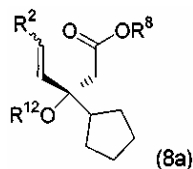
$R^8$  - гідроген або  $C_1-C_6$  алкіл,

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ,

$R^{13}$  -  $C_1-C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; та  $n$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5;

або їх сіль.

У ще одному аспекті запропоновані сполуки формули (8a),



де:

$R^2$  -  $-(CR^6R^7)_n C_6-C_{10}$  арил або  $-(CR^6R^7)_n$  (5-6-членний гетероцикл), де вказані  $C_6-C_{10}$  арил або 5-6-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

$R^5$  - оксо,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CN$  та 4-10-членний гетероцикл, заміщений  $R^6$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл;

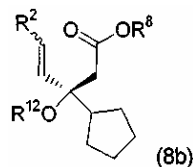
$R^8$  - гідроген або  $C_1-C_6$  алкіл; та

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ,

$R^{13}$  -  $C_1-C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; та  $n$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5;

або їх сіль.

Крім того тут запропоновані сполуки формули (8b),



де:

$R^2$  -  $-(CR^6R^7)_n C_6-C_{10}$  арил або  $-(CR^6R^7)_n$  (5-6-членний гетероцикл), де вказані  $C_6-C_{10}$  арил або 5-6-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

$R^5$  - оксо,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CN$  та 4-10-членний гетероцикл, заміщений  $R^6$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл;

$R^8$  - гідроген або  $C_1-C_6$  алкіл; та

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ,

$R^{13}$  -  $C_1-C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; та  $n$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5;

або їх сіль.

Крім того ще охоплено тут будь-що з вищеведених формул (8), (8a), або (8b), де:

$R^2$  -  $-(CR^6R^7)_n C_6-C_{10}$  арил, що як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

$R^5$  - оксо,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CN$  та 4-10-членний гетероцикл, заміщений  $R^6$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл;

$R^8$  - гідроген або  $C_1-C_6$  алкіл; та

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ,

$R^{13}$  -  $C_1-C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; та  $n$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5;

або їх сіль.

Крім того ще охоплено тут будь-що з вищеведених формул (8), (8a), або (8b), де:

$R^2$  -  $C_6-C_{10}$  арил заміщен з принаймні одн замісник, вибран з галоген,  $-OR^6$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ , та  $C_1-C_6$  алкіл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^5$ ;

$R^5$  - оксо,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл,  $C_6$ - $C_{10}$  арил,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CN$  та 4-10-членний гетероцикл, заміщений  $R^6$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1$ - $C_6$  алкіл; та

$R^8$  - гідроген або  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ; та

$R^{13}$  -  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6$ - $C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; або їх сіль.

Крім того ще охоплено тут будь-що з вищенаведених формул (8), (8a), або (8b), де:

$R^2$  -  $C_6$ - $C_{10}$  арил заміщен з галоген та  $-C(CH_3)_2CN$ ; та

$R^8$  - гідроген або  $C_1$ - $C_6$  алкіл; та

$R^{12}$  - гідроген,

або їх сіль.

Крім того ще охоплено тут будь-що з вищенаведених формул (8), (8a), або (8b), де:

$R^2$  -  $C_6$ - $C_{10}$  арил заміщен з флуор та  $-C(CH_3)_2CN$ ; та

$R^8$  - гідроген або  $C_1$ - $C_6$  алкіл; та

$R^{12}$  - гідроген;

або їх сіль.

Крім того ще охоплено тут будь-що з вищенаведених формул (8), (8a), або (8b), де:

$R^2$  -  $C_6$ - $C_{10}$  арил заміщен з хлор та  $-C(CH_3)_2CN$ ;

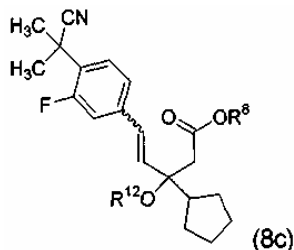
та

$R^8$  - гідроген або  $C_1$ - $C_6$  алкіл; та

$R^{12}$  - гідроген,

або їх сіль.

Заявлений винахід також стосується сполук формули (8c),



де:

$R^8$  - гідроген або  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

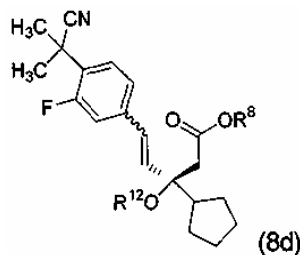
$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ; та

$R^{13}$  -  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6$ - $C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; або їх сіль

Крім того тут запропоновані сполуки формули (8c), де  $R^{12}$  - гідроген;

або їх сіль.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновані сполуки формули (8d),



де:

$R^8$  - гідроген або  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

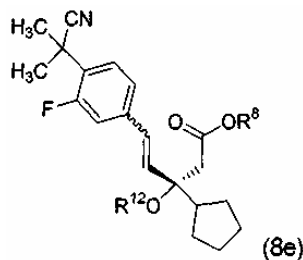
$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ; та

$R^{13}$  -  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6$ - $C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; або їх сіль.

Також тут запропоновані сполуки формули (8d), де  $R^{12}$  - гідроген;

або їх сіль.

Заявлений винахід крім того стосується сполук формули (8e),



де:

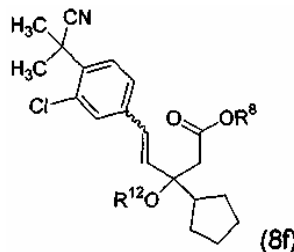
$R^8$  - гідроген або  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ; та

$R^{13}$  -  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6$ - $C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; або їх сіль.

Додатковий аспект стосується сполук формули (8e), або їх сіль, де  $R^{12}$  - гідроген.

Додатковий аспект заявленого винаходу стосується сполук формули (8f),



де:

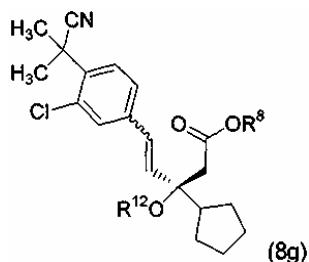
$R^8$  - гідроген або  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ; та

$R^{13}$  -  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6$ - $C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; або їх сіль.

На додаток запропоновані сполуки формули (8f), або їх сіль, де  $R^{12}$  - гідроген.

У ще одному аспекті запропоновані сполуки формули (8g),



де:

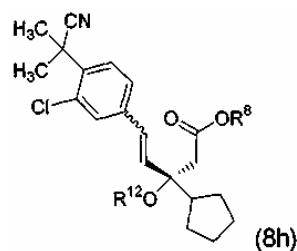
$R^8$  - гідроген або  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ , та

$R^{13}$  -  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10})$  арил, де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6 \text{ алкіл})_2$ ; або їх сіль.

У наступному аспекті ще запропоновано сполуки формули (8g), або їх сіль, де  $R^{12}$  - гідроген.

У наступному аспекті заявленого винаходу запропоновані сполуки формули (8h),



де:

$R^8$  - гідроген або  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ , та

$R^{13}$  -  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10})$  арил, де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6 \text{ алкіл})_2$ ; або їх сіль.

У ще одному аспекті запропоновано сполуки формули (8h), або їх сіль, де  $R^{12}$  - гідроген.

Заявлений винахід також стосується сполук будь-якої з формул (8), (8a), (8b), (8c), (8d), (8e), (8f), (8g), та (8h), де  $R^8$  - гідроген, або будь-як of those сполуки де  $R^8$  -  $C_1$ - $C_6$  алкіл.

Крім того тут запропоновані сполуки формули (8), (8a), або (8b), де:

$R^2$  -  $-(CR^6R^7)_n$  (5-6-членний гетероцикл), що як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл та  $C_2$ - $C_6$  алкініл, де вказані  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл та  $C_2$ - $C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

$R^5$  - оксо,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл,  $C_6$ - $C_{10}$  арил,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CN$  та 4-10-членний гетероцикл, заміщений  $R^6$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

$R^8$  - гідроген або  $C_1$ - $C_6$  алкіл; та

n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5.

Крім того тут запропоновані сполуки формул (8), (8a), або (8b), де:

$R^2$  - (5-6-членний гетероцикл), що як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл та  $C_2$ - $C_6$  алкініл, де вказані  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл та  $C_2$ - $C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

$R^5$  - оксо,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл,  $C_6$ - $C_{10}$  арил,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CN$  та 4-10-членний гетероцикл, заміщений  $R^6$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1$ - $C_6$  алкіл; та

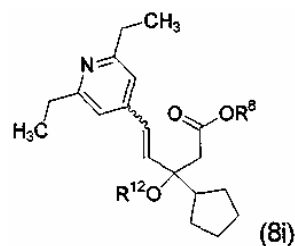
$R^8$  - гідроген або  $C_1$ - $C_6$  алкіл.

Крім того тут запропоновані сполуки формул (8), (8a), або (8b), де:

$R^2$  - (4-піридил), заміщений принаймні одним  $C_1$ - $C_6$  алкілом; та

$R^8$  - гідроген або  $C_1$ - $C_6$  алкіл.

Також тут запропоновані сполуки формули (8i),



де:

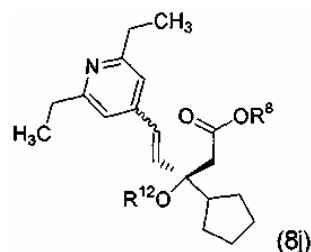
$R^8$  - гідроген або  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ , та

$R^{13}$  -  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10})$  арил, де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6 \text{ алкіл})_2$ ; або їх сіль.

Крім того тут запропоновані сполуки формули (8i), або їх сіль, де  $R^{12}$  - гідроген.

У наступному аспекті заявленого винаходу запропоновані сполуки формули (8j),



де:

$R^8$  - гідроген або  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

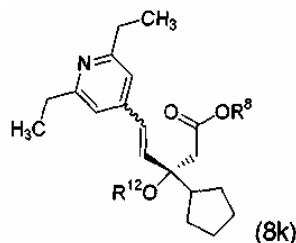
$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ , та

$R^{13}$  -  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10})$  арил, де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено при-

наймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, -OH, -OCH<sub>3</sub>, та -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)<sub>2</sub>; або їх сіль.

Крім того тут запропоновані сполуки формули (8j), або їх сіль, де R<sup>12</sup> - гідроген.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновано сполуки формули (8k),



де:

R<sup>8</sup> - гідроген або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл;

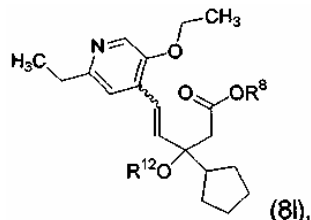
R<sup>12</sup> - гідроген або -C(O)R<sup>13</sup>, та

R<sup>13</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл або -(CH<sub>2</sub>)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил), де вказаний C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, -OH, -OCH<sub>3</sub>, та -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)<sub>2</sub>, або їх сіль.

Крім того тут запропоновані сполуки формули (8k), або їх сіль, де R<sup>12</sup> - гідроген.

Також тут запропоновані сполуки будь-якої з формул (8i), (8j), або (8k), де R<sup>8</sup> - гідроген, або де R<sup>8</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл.

Заявлений винахід крім того стосується сполук формули (8l),



де:

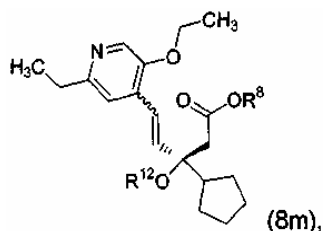
R<sup>8</sup> - гідроген або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл;

R<sup>12</sup> - гідроген або -C(O)R<sup>13</sup>, та

R<sup>13</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл або -(CH<sub>2</sub>)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил), де вказаний C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, -OH, -OCH<sub>3</sub>, та -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)<sub>2</sub>; або їх сіль.

Також тут запропоновані сполуки формули (8l), або їх сіль, де R<sup>12</sup> - гідроген.

У наступному аспекті заявленого винаходу запропоновані сполуки формули (8m),



де:

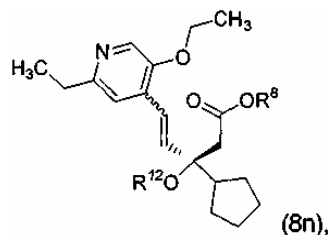
R<sup>8</sup> - гідроген або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл;

R<sup>12</sup> - гідроген або -C(O)R<sup>13</sup>, та

R<sup>13</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл або -(CH<sub>2</sub>)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил), де вказаний C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, -OH, -OCH<sub>3</sub>, та -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)<sub>2</sub>; або їх сіль.

Крім того тут запропоновані сполуки формули (8m), або їх сіль, де R<sup>12</sup> - гідроген.

Заявлений винахід крім того стосується сполук формули (8n),



де:

R<sup>8</sup> - гідроген або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл;

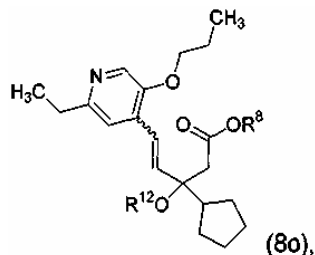
R<sup>12</sup> - гідроген або -C(O)R<sup>13</sup>, та

R<sup>13</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл або -(CH<sub>2</sub>)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил), де вказаний C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, -OH, -OCH<sub>3</sub>, та -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)<sub>2</sub>; або їх сіль.

Також тут запропоновані сполуки формули (8n), або їх сіль, де R<sup>12</sup> - гідроген.

Крім того тут запропоновані сполуки будь-якої з формул (8l), (8m), або (8n), де R<sup>8</sup> - гідроген, або де R<sup>8</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл.

Заявлений винахід також стосується сполук формули (8o),



де:

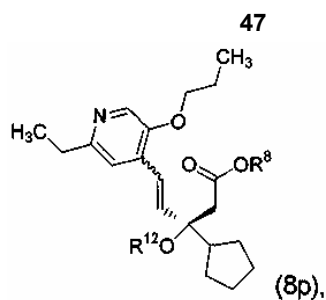
R<sup>8</sup> - гідроген або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл;

R<sup>12</sup> - гідроген або -C(O)R<sup>13</sup>, та

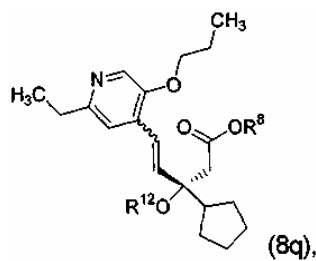
R<sup>13</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл або -(CH<sub>2</sub>)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил), де вказаний C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, -OH, -OCH<sub>3</sub>, та -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)<sub>2</sub>; або їх сіль.

Крім того тут запропоновані сполуки формули (8o), або їх сіль, де R<sup>12</sup> - гідроген.

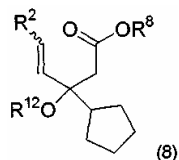
Також тут запропоновані сполуки формули (8p),



де:  
 $R^8$  - гідроген або  $C_1-C_6$  алкіл;  
 $R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ , та  
 $R^{13}$  -  $C_1-C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; або їх сіль.  
 Також тут запропоновані сполуки формули (8p), або їх сіль, де  $R^{12}$  - гідроген.  
 Крім того тут запропоновані сполуки формули (8q),



де:  
 $R^8$  - гідроген або  $C_1-C_6$  алкіл;  
 $R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ , та  
 $R^{13}$  -  $C_1-C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; або їх сіль.  
 Також тут запропоновані сполуки формули (8q), або їх сіль, де  $R^{12}$  - гідроген.  
 Заявлений винахід крім того стосується способів отримання сполук формули (8),



де:  
 $R^2$  -  $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$  арил або  $-(CR^6R^7)_n(5-6$ -членний гетероцикл), де вказані  $C_6-C_{10}$  арил або 5-6-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;  
 кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

88909

48

$R^5$  - оксо,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CN$  та 4-10-членний гетероцикл, заміщений  $R^6$ ;

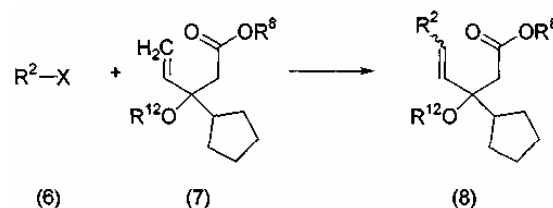
кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл;

$R^8$  - гідроген або  $C_1-C_6$  алкіл;

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ;

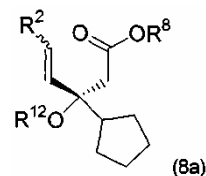
$R^{13}$  -  $C_1-C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; та  $n$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; вказаний спосіб полягає у:

а) обробці сполуки формули (6), де  $R^2$  визначено вище, а  $X$  - галоген або  $-OSO_2CF_3$ , сполукою формули (7) у присутності каталізатору, де  $R^8$  визначено вище,



для отримання сполук формули (8).

Також тут запропоновані способи отримання сполук формули (8a),



де:  
 $R^2$  -  $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$  арил або  $-(CR^6R^7)_n(5-6$ -членний гетероцикл), де вказані  $C_6-C_{10}$  арил або 5-6-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

$R^5$  - оксо,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CN$  та 4-10-членний гетероцикл, заміщений  $R^6$ ;

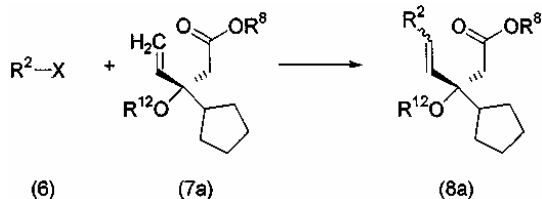
кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл,  $R^8$  - гідроген або  $C_1-C_6$  алкіл;

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ;

$R^{13}$  -  $C_1-C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; та  $n$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; вказаний спосіб полягає у.

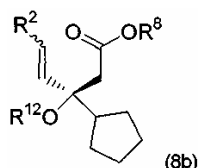
а) обробці сполуки формули (6), де  $R^2$  визначено вище, а  $X$  - галоген,  $-OSO_2CF_3$ , сполукою фо-

рмули (7a) у присутності каталізатору, де  $R^8$  визначено вище,



для отримання сполук формули (8a).

Заявлений винахід також стосується способів отримання сполук формули (8b),



де:

$R^2$  -  $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$  арил або  $-(CR^6R^7)_n$ (5-6-членний гетероцикл), де вказані  $C_6-C_{10}$  арил або 5-6-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ,

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-ClM$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

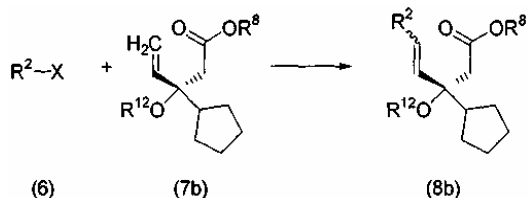
$R^5$  - оксо,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CN$  та 4-10-членний гетероцикл, заміщений  $R^6$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл;  $R^8$  - гідроген або  $C_1-C_6$  алкіл;

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ;

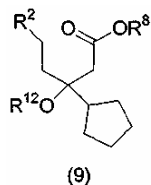
$R^{13}$  -  $C_1-C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; та  $n$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; вказаний спосіб полягає у:

а) обробці сполуки формули (6), де  $R^2$  визначено вище, а  $X$  - галоген або  $-OSO_2CF_3$ , сполукою формули (7b) у присутності каталізатору, де  $R^8$  визначено вище,



для отримання сполук формули (8a).

Крім того тут запропоновані способи отримання сполук формули (9),



де:

$R^2$  -  $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$  арил або  $-(CR^6R^7)_n$ (5-6-членний гетероцикл), де вказані  $C_6-C_{10}$  арил або 5-6-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

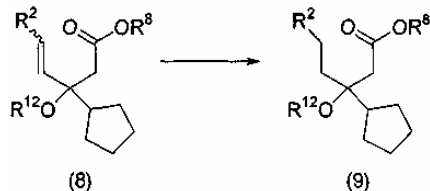
$R^5$  - оксо,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CN$  та 4-10-членний гетероцикл, заміщений  $R^6$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл;  $R^8$  - гідроген або  $C_1-C_6$  алкіл;

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ;

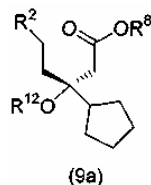
$R^{13}$  -  $C_1-C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ; та  $n$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; вказаний спосіб полягає у:

а) обробці сполуки формули (8), де  $R^2$  та  $R^8$  визначені вище, відновником у присутності каталізатору,



для отримання сполук формули (9).

Крім того тут запропоновані способи отримання сполук формули (9a),



де:

$R^2$  -  $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$  арил або  $-(CR^6R^7)_n$ (5-6-членний гетероцикл), де вказані  $C_6-C_{10}$  арил або 5-6-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

кініл, де вказані C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл та C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> - оксо, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, -OR<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CN та 4-10-членний гетероцикл, заміщений R<sup>6</sup>;

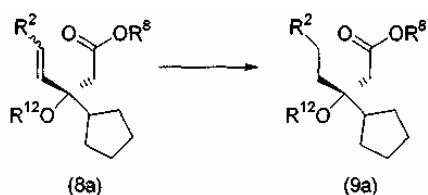
кожний R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> незалежно вибрано з групи: гідроген та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл;

R<sup>8</sup> - гідроген або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл;

R<sup>12</sup> - гідроген або -C(O)R<sup>13</sup>;

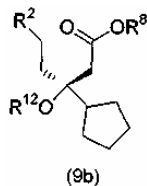
R<sup>13</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл або -(CH<sub>2</sub>)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил), де вказаний C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, -OH, -OCH<sub>3</sub>, та -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)<sub>2</sub>; та n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; вказаний спосіб полягає у:

а) обробці сполуки формули (8a), де R<sup>2</sup> та R<sup>8</sup> визначені вище, відновником у присутності каталізатору,



для отримання сполук формули (9a).

Крім того тут запропоновані способи отримання сполук формули (9b),



де:

R<sup>2</sup> - -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил або -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>(5-6-членний гетероцикл), де вказані C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил або 5-6-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним R<sup>4</sup>;

кожний R<sup>4</sup> незалежно вибрано з групи: галоген, -OR<sup>6</sup>, оксо, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)R<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -OC(O)R<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл та C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, де вказані C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкеніл та C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним R<sup>5</sup>;

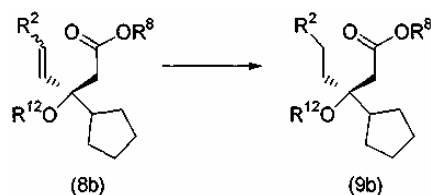
R<sup>5</sup> - оксо, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, -OR<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>6</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CN та 4-10-членний гетероцикл, заміщений R<sup>6</sup>;

кожний R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> незалежно вибрано з групи: гідроген та C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл; R<sup>8</sup> - гідроген або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл;

R<sup>12</sup> - гідроген або -C(O)R<sup>13</sup>;

R<sup>13</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл або -(CH<sub>2</sub>)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил), де вказаний C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, -OH, -OCH<sub>3</sub>, та -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)<sub>2</sub>; та n дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; вказаний спосіб полягає у

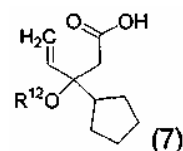
а) обробці сполуки формули (8b), де R<sup>2</sup> та R<sup>8</sup> визначені вище, відновником у присутності каталізатору,



для отримання сполук формули (9b).

Крім того запропоновані такі способи, де вказаний каталізатор вибрано з паладію та платини, та такі способи, де вказаний відновник - гідроген. Крім того запропоновані такі способи, де вказаний відновник - гідроген, а вказаний каталізатор вибрано з паладію та платини

Також тут запропоновані способи отримання стереоізомерично збагачених сполук формули (7),



де:

R<sup>12</sup> - гідроген або -C(O)R<sup>13</sup>; та

R<sup>13</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл або -(CH<sub>2</sub>)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил), де вказаний C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, -OH, -OCH<sub>3</sub>, та -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)<sub>2</sub>;

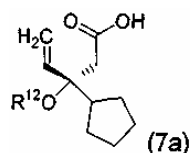
вказаний спосіб полягає у:

а) обробці сполуки формули (7) хіральною нерацемічною основою для отримання суміші діастереомерних солей;

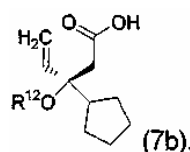
б) відділенні вказаних діастереомерних солей одна від одної для отримання стереоізомерично збагаченої діастереомерної солі; та

с) перетворенні вказаної стереоізомерично збагаченої діастереомерної солі у стереоізомерично збагачену сполуку формули (7).

Крім того тут запропоновані такі способи, де вказаною стереоізомерично збагаченою сполукою формули (7) є сполука (7a),



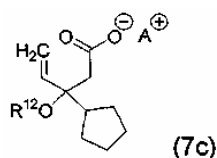
або сполука формули (7b),



Ще один аспект стосується таких вищеописаних способів, де вказана хіральна нерацемічна основа є хіральним нерацемічним аміном. Крім того за-

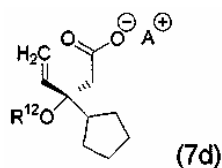
пропоновані такі способи, де вказаний хіральний нерацемічний амін вибрано з одного енантіомеру 1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтиламіну, 1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтиламіну, 1-(2-нафтил)етиламіну, 1-(2-нафтил)етиламіну та норефедрину. На додаток запропоновані такі способи, де вказаним хіральним нерацемічним аміном є (8)-1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтиламін.

Крім того тут запропоновані сполуки формули (7c),



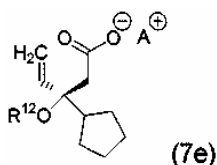
де:  
 $R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ,  
 $R^{13}$  -  $C_1-C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6 \text{ алкіл})_2$ ; та  
 $A$  - придатний протиіон.

У додатковому аспекті заявленого винаходу запропоновані сполуки формули (7d),



де:  
 $R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ,  
 $R^{13}$  -  $C_1-C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6 \text{ алкіл})_2$ , та  
 $A$  - придатний протиіон.

Крім того тут запропоновані сполуки формули (7e),



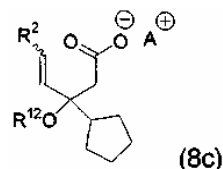
де:  
 $R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ,  
 $R^{13}$  -  $C_1-C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6 \text{ алкіл})_2$ ; та  
 $A$  - придатний протиіон.

У ще одному аспекті заявленого винаходу запропоновані сполуки формули (7c), (7d), та (7e), де вказаний придатний протиіон є похідним від аміну. Також запропоновані такі сполуки, де вказаний амін є хіральним нерацемічним аміном. Крім того запропоновані такі сполуки, де вказаний хіральний нерацемічний амін вибрано з одного енантіомеру

1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтиламіну, 1-(2-нафтил)етиламіну, 1-(2-нафтил)етиламіну та норефедрину.

На додаток запропоновані такі способи, де вказаний хіральний нерацемічний амін є (S)-1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтиламіном.

Також тут запропоновані сполуки формули (8c)



де:  
 $R^2$  -  $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$  арил або  $-(CR^6R^7)_n(5-6$ -членний гетероцикл), де вказані  $C_6-C_{10}$  арил або 5-6-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

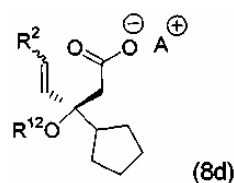
$R^5$  - оксо,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CN$  та 4-10-членний гетероцикл, заміщений  $R^6$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1-C_6$  алкіл;

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ;

$R^{13}$  -  $C_1-C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6-C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1-C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6 \text{ алкіл})_2$ ,  
 $n$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; та  
 $A$  - придатний протиіон.

Заявлений винахід крім того стосується сполук формули (8d)



де:  
 $R^2$  -  $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$  арил або  $-(CR^6R^7)_n(5-6$ -членний гетероцикл), де вказані  $C_6-C_{10}$  арил або 5-6-членний гетероцикл, як варіант, заміщено принаймні одним  $R^4$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, де вказані  $C_1-C_6$  алкіл,  $C_2-C_6$  алкеніл та  $C_2-C_6$  алкініл, як варіант, заміщені принаймні одним  $R^5$ ;

$R^5$  - оксо,  $C_3-C_8$  циклоалкіл,  $C_6-C_{10}$  арил,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CN$  та 4-10-членний гетероцикл, заміщений  $R^6$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

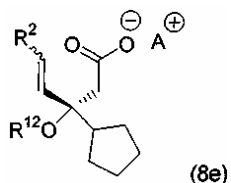
$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ;

$R^{13}$  -  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6$ - $C_{10}$  арил, як варіант, замінено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ;

$n$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; та

A - придатний протиіон.

Також тут запропоновані сполуки формули (8e)



де:

$R^2$  -  $-(CR^6R^7)_n C_6-C_{10}$  арил або  $-(CR^6R^7)_n$  (5-6-членний гетероцикл), де вказані  $C_6$ - $C_{10}$  арил або 5-6-членний гетероцикл, як варіант, замінено принаймні одним  $R^4$ ;

кожний  $R^4$  незалежно вибрано з групи: галоген,  $-OR^6$ , оксо,  $-NR^6R^7$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^6$ ,  $-NR^6C(O)R^7$ ,  $-NR^6C(O)OR^7$ ,  $-NR^6C(O)NR^6R^7$ ,  $-C(O)NR^6R^7$ ,  $-SO_2NR^6R^7$ ,  $-NR^6SO_2R^7$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл та  $C_2$ - $C_6$  алкініл, де вказані  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_2$ - $C_6$  алкеніл та  $C_2$ - $C_6$  алкініл, як варіант, замінено принаймні одним  $R^5$ ;

$R^5$  - оксо,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл,  $C_6$ - $C_{10}$  арил,  $-OR^6$ ,  $-C(O)OR^6$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CN$  та 4-10-членний гетероцикл, замінений  $R^6$ ;

кожний  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрано з групи: гідроген та  $C_1$ - $C_6$  алкіл;

$R^{12}$  - гідроген або  $-C(O)R^{13}$ ;

$R^{13}$  -  $C_1$ - $C_6$  алкіл або  $-(CH_2)(C_6-C_{10}$  арил), де вказаний  $C_6$ - $C_{10}$  арил, як варіант, замінено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , та  $-N(C_1-C_6$  алкіл) $_2$ ;

$n$  дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5; та

A - придатний протиіон.

Крім того тут запропоновані сполуки формули (8c), (8d), та (8e), де вказаний придатний протиіон є похідним від аміну. На додаток запропоновані будь-які сполуки, де амін є хіральною нерасемічненою аміном. Крім того запропоновані будь-які сполуки, де хіральною нерасемічненою аміном вибрано з одного енантіомеру 1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтіламіну, 1-(2-нафтил)етиламіну та норефедрину.

Термін " $C_1$ - $C_6$  алкіл", як тут застосовано, якщо не вказане інше, охоплює насичені одновалентні вуглеводневі радикали, що мають лінійні, розгалужені або циклічні частини (охоплюючи конденсовані та місткові біциклічні та спіроциклічні частини), або комбінацію вищезазначених частин, та містять 1-6 атомів карбону.

"Нижчий алкіл" означає алкіл, що має 1-4 атоми карбону. Термін "гетероалкіл" стосується алкілу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що має від 2 до 12 атомів у ланцюгу, один або більше з котрих є гетероатомом, вибраним з S, O, та N.

Приклади гетероалкілів охоплюють алкілові етери, вторинні та третинні аміни, алкілсульфіди тощо.

Термін " $C_2$ - $C_6$  алкеніл", як тут застосовано, якщо не вказане інше, охоплює алкільні частини, що мають принаймні один подвійний зв'язок карбон-карбон, де алкіл визначено вище, охоплюючи E та Z ізомери вказаних алкенільних частин, та мають 2-6 атомів карбону.

Термін " $C_2$ - $C_6$  алкініл", як тут застосовано, якщо не вказане інше, охоплює алкільні частини, що мають принаймні один потрійний зв'язок карбон-карбон, де алкіл визначено вище, та містять 2-6 атомів карбону.

Термін "карбоцикл" стосується насиченої, частково насиченої, ненасиченої або ароматичної моноциклічної або конденсованої або неконденсованої поліциклічної, кільцевої структури, що має тільки карбонові кільцеві атоми (без гетероатомів). Приклади карбоциклів охоплюють циклоалкіл, арил та циклоалкіл-арили.

" $C_3$ - $C_{10}$  циклоалкіл" означає насичену або частково насичену, моноциклічну або конденсовану чи спірополіциклічну кільцеву структуру, що має 3-10 карбонові кільцеві атоми (але без гетероатомів). Приклади циклоалкілів охоплюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогептил, адамантил, тощо.

"Гетероциклоалкіл" означає моноциклічну або конденсовану чи спірополіциклічну кільцеву структуру, що є насиченою або частково насиченою, та має загалом 3-18 кільцеві атоми, охоплюючи 1-5 гетероатомів, вибраних з нітрогену, кисню та сульфуру. Приклади гетероциклоалкілів охоплюють піролідиніл, тетрагідрофурил, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, азириди-ніл, тощо.

Термін " $C_6$ - $C_{10}$  арил", як тут застосовано, якщо не вказане інше, охоплює органічні радикали, похідні від ароматичних вуглеводнів видаленням одного гідрогену, як-то феніл або нафтил. Термін "феніл" та символ "Ph", як тут застосовано, стосуються групи  $C_6H_5$ .

Термін "4-10-членний гетероцикл", як тут застосовано, якщо не вказане інше, охоплює ароматичні та неароматичні гетероцикли, що містять, кожний, 1-4 гетероатоми, вибрані з O, S та N, де кожний гетероцикл має 4-10 атомів у кільцевій системі, та за умови, що кільце вказаної групи не містить двох сусідніх атомів O або S. Крім того атоми сульфуру, що містяться у таких гетероциклах, можуть бути окиснені одним або двома атомами сульфуру. Неароматичні гетероцикли охоплюють групи, що мають тільки 4 атоми у кільцевій системі, але ароматичні гетероцикли повинні мати принаймні 5 атомів у кільцевій системі. Гетероцикли охоплюють бензо-конденсовані кільцеві системи. Прикладом 4-членного гетероциклу є азетидиніл (похідний від азетидину). Прикладом 5-членного гетероциклу є тіазоліл, а прикладом 10-членного гетероциклу є хінолініл. Прикладами неароматичних гетероциклів є піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксаніл, піперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тіе-

паніл, оксазепініл, діазепініл, тіазепініл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дитіаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3,1,0]гексаніл, 3-азабіцикло[4,1,0]гептаніл, 3Н-індоліл та хінолізиніл. Прикладами ароматичних гетероциклів є піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, триазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, бензимидазоліл, бензофураніл, цинолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, піридазиніл, триазиніл, ізоіндоліл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл та фуropyридиніл. Вищезазначені групи, як похідні від вищенаведених груп, можуть бути С-приєднані або N-приєднані, де можливо. Наприклад, групою, похідною від піролу може бути пірол-1-іл (N-приєднаний) або пірол-3-іл (С-приєднаний). Крім того, похідним від імідазолу може бути імідазол-1-іл (N-приєднаний) або імідазол-3-іл (С-приєднаний). Прикладом гетероциклічної групи, де 2 кільцеві атоми карбону заміщені оксо (=O), є 1,1-діоксо-тіоморфолініл.

Термін "5-6-членний гетероцикл" означає ароматичні та неароматичні гетероцикли, що містять 1-4 гетероатоми кожний, вибрані з O, S та N, і, де кожний гетероцикл має загалом від 5 до 6 атомів у кільцевій системі, та за умови, що кільце вказаної групи не містить двох сусідніх атомів O або S. Атоми сульфуру, що містяться у таких гетероциклах можуть бути окисненими одним або двома атомами сульфуру. Крім того будь-який атом у 5-6-членному гетероциклі може бути заміщеним оксо (=O) групою, якщо таке заміщення дає стабільну сполуку. Приклади неароматичних гетероциклів охоплюють, але без обмеження, піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксаніл, піперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тієтаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тієпаніл, оксазепініл, діазепініл, тіазепініл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, індолініл, 2Н-піраніл, 4Н-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дитіаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3,1,0]гексаніл, 3-азабіцикло[4,1,0]гептаніл, 3Н-індоліл та хінолізиніл. Приклади ароматичних гетероциклів охоплюють, але без обмеження, піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, триазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, бензимидазоліл, бензофураніл, цинолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, піридазиніл, триазиніл, ізоіндоліл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, хіназолініл та хіноксалініл. Вищезазначені групи, як похідні від вищенаведених груп, можуть бути С-приєднані або N-приєднані, де можливо. Наприклад, групою, похідною від піролу може бути пірол-1-іл (N-

приєднаний) або пірол-3-іл (С-приєднаний). Крім того, похідним від імідазолу може бути імідазол-1-іл (N-приєднаний) або імідазол-3-іл (С-приєднаний). Прикладом гетероциклічної групи, де 2 кільцеві атоми карбону заміщені оксо (=O), є 1,1-діоксо-тіоморфолініл.

"Гетероарил" означає моноциклічну або конденсовану чи спіро-поліциклічну, ароматичну кільцеву структуру, що має 4-18 кільцеві атоми, охоплюючи 1-5 гетероатоми, вибран з нітрогену, оксигену та сульфуру. Приклади гетероарилів охоплюють піроліл, тієніл, оксазоліл, піразоліл, тіазоліл, фурил, піридиніл, піразиніл, триазоліл, тетразоліл, індоліл, хінолініл, хіноксалініл, бензтіазоліл, бензодіоксиніл, бензодіоксоліл, бензооксазоліл, тощо.

Термін "алкокси", як тут застосовано, якщо не вказане інше, охоплює О-алкіли, де алкіл визначено вище.

Термін "аміно" означає радикал -NH<sub>2</sub>.

Терміни "галоген", як тут застосовано, -флуор, хлор, бром або йод.

Термін "оксо", як тут застосовано, означає групу (=O). Така група може бути зв'язаною з будь-яким атомом карбону або гетероатомом у сполуках заявленого винаходу, якщо таке заміщення дає стабільну сполуку.

Термін "трифлуорметил", як тут застосовано, означає груп -CF<sub>3</sub>.

Термін "трифлуорметокси", як тут застосовано, означає груп -OCF<sub>3</sub>.

Термін "ціано", як тут застосовано, означає групу -CN.

Термін "заміщена" означає, що певна група або частин має один або більше замісників. Термін "незаміщена" означає, що певна група не має замісників. Термін "як варіант, заміщена" означає, що певна група є незаміщеною або заміщеною одним або більше замісниками.

Термін "ВГС", як тут застосовано, стосується вірусу гепатиту С.

Терміни "інгібування вірусу гепатиту С" та "інгібування реплікації вірусу гепатиту С" означають інгібування реплікації вірусу гепатиту С in vitro або in vivo у ссавця, як-то людини, контактуванням вірусу гепатиту С з інгібуючою реплікацію ВГС кількістю сполуки заявленого винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або сольовату. Таке інгібування може бути in vivo, як-то у ссавця, як-то людини, застосуванням до ссавця інгібуючої вірусу гепатиту С кількості сполуки заявленого винаходу. Кількість сполуки заявленого винаходу, необхідної для інгібування реплікації вірусу ВГС in vitro або in vivo, як-то у ссавця, як-то людини, можна визначати, застосовуючи способи, відомі фахівцям. Наприклад, кількості сполуки винаходу можна застосовувати до ссавця поодиночі або як частину фармацевтично прийнятної композиції. Зразки крові можна тоді брати від ссавця та кількість вірусу гепатиту С у зразку можна визначати, застосовуючи способи, відомі фахівцям. Зменшення кількості вірусу гепатиту С у зразку порівняно з кількістю, знайденою у кров перед застосуванням сполуки винаходу представляє інгібування реплікації вірусу гепатиту С у ссавця. Застосування сполуки винаходу до ссавця може бути у формі

одиночної дози або ряду доз протягом наступних діб.

"ВГС-інгібуючий засіб" означає сполуку заявленого винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват.

Термін "ВГС-інгібуюча кількість", як тут застосовано, стосується кількості сполуки заявленого винаходу, що є достатньою для інгібування реплікації вірусу гепатиту С при застосуванні до ссавця, як-то людини.

Термін "інгібуюча ВГС-полімеразу кількість", як тут застосовано, означає кількість сполуки заявленого винаходу, що є достатньою для інгібування функції ферменту полімеразу вірусу гепатиту С при контакті сполуки з ферментом.

"Сольват" означає фармацевтично прийнятний сольват певної сполуки, що зберігає біологічну ефективність такої сполуки. Приклади сольватів охоплюють сполуки винаходу у комбінації з розчинниками як-то, але без обмеження, вод, ізопропанол, етанол, метанол, DMSO, етилацетат, оцтов кислот, або етаноламін. "Фармацевтично прийняти сіль" означає сіль, що зберігає біологічну ефективність вільної кислоти та основи of певн похідн та, що не є біологічно або інакше непотрібн. Приклади фармацевтично прийнятих солей охоплюють сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, моногідрофосфати, дигідрофосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, форміати, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себацінати, fumarати, малеати, бутин-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, гідроксibenзоати, метоксибензоати, фталаати, сульфонати, ксилолсульфонати, фенілацетати, феніл пропіонати, фенілбутирати, цитрати, лактати,  $\gamma$ -гідроксибутирати, гліколяти, тартрати, метансульфонати, пропансульфонати, нафталін-1-сульфонати, нафталін-2-сульфонати та манделати.

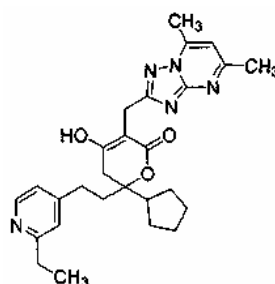
Термін "лікування", як тут застосовано, якщо не вказане інше, означає відновлення, полегшення, інгібування розвитку, або попередження розладу або стану, до котрих застосовується такий термін, або одного або більше симптомів такого розладу або стану. Термін "лікування", як тут застосовано, якщо не вказане інше, стосується дії лікування, яке визначено вище.

Вираз "фармацевтично прийнятна сіль", як тут застосовано, якщо не вказане інше, охоплює солі кислотних або основних груп, котрі можуть бути у сполуках заявленого винаходу. Сполуки заявленого винаходу, що основними за природою здатні утворювати багато солей з різни неорганічними та органічними кислотами. Кислоти, що можна застосовувати для отримання фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей таких основних сполук заявленого винаходу є тими, що утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, тобто, солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, як-то ацетат, бензолсульфонат, бензоат, гідрокарбонат, бісульфат, бітарtrat, борат, бромід, кальцій едетат, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едизилат, естолат,

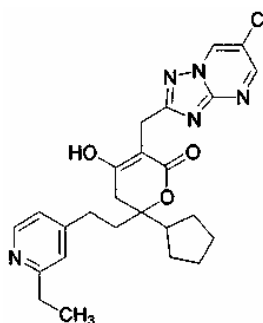
езилат, етилсукцинат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат, гексилрезорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, йодид, ізотіонат, лактат, лактобінат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, напсилат, нітрат, олеат, оксалат, памоат (ембонат), палмітат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, субацетат, сукцинат, танат, тарtrat, теоклат, тозилат, триетіодод та валерат.

Вирази "терапевтично ефективна кількість", "ефективна кількість", та "ВГС-інгібуюча кількість", означає кількість запропонованого засобу, що при застосуванні до ссавця, який потребує лікування, є достатньою для впливу лікування на пошкодження або стани хвороб, полегшувани інгібуванням реплікації РНК ВГС як-то для потенціації антиракової терапії або інгібування нейротоксичності після інсульту, травми голови та нейродегенеративної хвороби. Кількість ВГС-інгібуючого засобу, застосованого у способі винаходу, що буде терапевтично ефективн залежатиме від факторів, як-то конкретний ВГС-інгібуючий засіб, стан хвороби та її суворість, природа та характеристики ссавця, який цблшл потребує, цю кількіст може легко визначати фахівець.

Термін "6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он", як тут застосовано, означає хімічну сполуку структури:

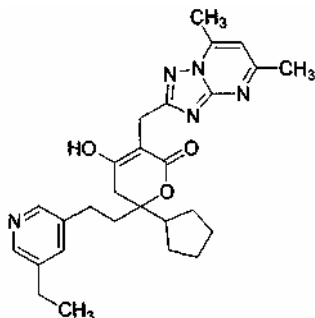


Як тут застосовано, термін "3-[(6-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-циклопентил-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он" означає хімічну сполуку структури:



Термін "6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етилпіридин-3-іл)етил]-4-гідрокси-

5,6-дигідро-2H-піран-2-он", як тут застосовано, означає хімічну сполуку структури:



Термін "обробка", як тут застосовано, стосується хімічних процесів, у котрих два або більше реагентів контактують з кожним іншим для хімічної зміни або трансформації. Наприклад, коли реагент А та реагент В контактують з кожним іншим для отримання нових хімічних сполук С, А "реагує" з В для утворення С.

Як тут застосовано, термін "каталізатор" означає хімічний елемент або сполуку, що збільшує швидкість хімічної реакції зменшенням енергії активації, але залишається незмінними реакцією. Приклади каталізатору охоплюють, але без обмеження, паладій (0) та платину (0). Розглянуті такі каталізатори можна утворювати на місці протягом хімічної реакції, з так званого "прекаталізатору", але не можна бачити або виділяти. Такі прекалізатори є хімічними сполуками, що здатні до перетворення на місці протягом хімічної реакції у хімічно та каталітично дієздатні елемент або сполуку. Приклади придатних прекалізаторів охоплюють, але без обмеження,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pt}(\text{OH})_2$ , та  $\text{PtCl}_2$ .

Термін "відновник", як тут застосовано, означає хімічний елемент або сполуку, що дає електрони ще одному хімічному елементу або сполуці у реакційній суміші. Альтернативно, це означає хімічний елемент або сполуку, що здатні до утворення насиченої хімічної сполуки з ненасиченої хімічної сполуки додаванням водню. Наприклад, додавання аодню до алкену заявленого винаходу для отримання насиченого алкану є "відновленням". Відновник є хімічним елементом або сполукою, що здатні здійснювати таке відновлення, звичайно у присутності каталізатору. Приклади відновників охоплюють, але без обмеження водень, мурашину кислоту, та солі мурашиної кислоти, як-то амоній форміат.

Термін "захист", як тут застосовано, стосується процесу, у котрому функціональну груп у хімічної сполуки селективно маскують нереакційною функціональною групою у порядку, що дозволяє селективну реакцію в іншому місці вказаної хімічної сполуки. Такі нереакційні функціональні групи є тут "захисними групами". Наприклад, термін "захисна група гідроксилу", як тут застосовано, стосується груп, що здатні селективно маскувати реактивність гідроксилу ( $-\text{OH}$ ). Термін "придатна захисна група", як тут застосовано, стосується захисних груп, що є корисними в отриманні сполук заявленого винаходу. Такі групи загалом можна

селективно вводити та видаляти, застосовуючи помірні умови реакцій, що не впливають на інші частини сполуки. Захисні групи, що придатні для застосування у процесах та способах заявленого винаходу відомі фахівцям Хімічні властивості таких груп, способи їх уведення, та їх видалення можна знайти, наприклад, у Т. Greene та Р. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (3<sup>rd</sup> ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). Термін "зняття захисту", як тут застосовано, стосується процесу видалення захисних груп зі сполуки.

Термін "гідроліз", як тут застосовано, стосується хімічної реакції, у котрій естер, амід або обидва перетворюються у їх відповідні похідні карбонових кислот, звичайно дією гідроксильного аніону ( $-\text{OH}$ ), в основному водному розчині.

Термін "відщеплювана група", як тут застосовано, стосується хімічної функціональної групи, що загалом дозволяє реакції нуклеофільного заміщення мати місце при атомі, до якого вона приєднана. Наприклад, у хлорангідрідах формули  $\text{Cl}-\text{C}(\text{O})\text{R}$ , де R - алкіл, арил, або гетероцикл,  $-\text{Cl}$  загалом є відщеплюваною групою, оскільки це дозволяє реакції нуклеофільного заміщення мати місце на карбонільному карбоні, до якого вона приєднана. Придатні відщеплювані групи відомі фахівцям та можуть охоплювати галогеніди, ароматичні гетероцикли, ціано, аміногрупи (загалом у кислотних умовах), амонієві групи, алкоксидні групи, карбонатні групи, форміати та гідроксигрупи, що активовані реакцією зі сполуками як-то карбодіімідами. Наприклад, придатні відщеплювані групи можуть охоплювати, але без обмеження, хлорид, бромід, йодид, ціано, імідазол та гідроксигрупи, що реагують з карбодіімідом як-то дициклогексилкарбодіімід (як варіант, у присутності добавки як-то гідроксибензотриазол) або похідне карбодііміду.

Термін "комбінація реагентів", означає хімічний реагент, або більше одного реагенту, коли необхідно, що можна застосовувати для здійснення потрібної хімічної реакції. Вибір певного реагенту, або комбінації реагентів, залежатиме від факторів, що знані фахівцям та охоплюють, але без обмеження, природу реагентів, присутності інших функціональних груп у реагентах, розчиннику або розчинниках, застосовані конкретно хімічні реакції, температуру, при котрій проводять хімічні реакції, та спосіб або способи очистки потрібного продукту хімічної реакції. Вибір реагенту або комбінації реагентів, потрібних для здійснення конкретної хімічної реакції відомі фахівцям і такий вибір можна робити без зайвих експериментів.

Термін "основа", як тут застосовано, означає так звану основу Бренстеда-Лоурі Основа Бренстеда-Лоурі є реагентом, що здатний приєднувати протон ( $\text{H}^+$ ) від кислоти у реакційній суміші. Приклади основ Бренстеда-Лоурі охоплюють, але без обмеження, неорганічні основи як-то натрій карбонат, натрій гідрокарбонат, натрій гідроксид, калій карбонат, калій гідрокарбонат, калій гідроксид, та цезій карбонат, органічні основи як-то триетиламін, діізопропілетиламін, діізопропіламін, дициклогексиламін, морфолін, піролідон, піперидин, піридин, 4-N,N-диметиламінопіридин (DMAP) та імідазол.

Термін "хіральна, нерацемічна основа", як тут застосовано, означає основну сполуку, що може існувати в енантімерній формі та не є в однаковій кількості з її відповідним протилежним енантіомером. Наприклад, сполука 2-фенілгліцинол існує як два енантіомери протилежної конфігурації, так звані (R)- та (S)-енантіомери. Якщо (R)- та (S)-енантіомери є в однаковій кількості, такі суміші вказані як "рацемічні". Якщо, однак, один енантіомер є у кількості більше, ніж інший, суміш вказана як "нерацемічна".

Термін "стереоізомери" стосується сполук, що мають ідентичну хімічну будову, але відрізняються розташуванням їх атомів або груп у просторі. Зокрема, термін "енантіомери" стосується двох стереоізомерів, що є зеркальними відображеннями. Терміни "рацемічний" або "рацемічна суміш", як тут застосовано, стосуються 1:1 суміші енантіомерів певної сполуки. Термін "діастереоізомери", стосується взаємозв'язку між парою стереоізомерів, що мають два або більше асиметричних центрів та не є зеркальними відображеннями.

Термін "стереохімічно-збагачений" продукт при застосуванні тут стосується продукту реакції, де конкретний стереоізомер присутній у статистично значно більшій кількості відносно інших можливих стереоізомерних продуктів. Наприклад, продукт, що має більше одного енантіомеру, ніж інший, буде стереохімічно збагаченим продуктом. Подібно, продукт, що має більше одного діастереоізомеру, ніж інші, буде також стереохімічно збагаченим продуктом. Способи та процеси, що містяться тут вказані для отримання "стереохімічного збагаченого", продукту. У таких випадках, способи та процеси, що містяться тут, починають з суміші стереоізомерних сполук, у котрих усі можливі стереоізомери присутні у приблизно однаковій кількості та afford продукт, у котр принаймні один стереоізомер присутній у статистично значно більшій кількості, ніж інші.

Термін "діастереомерний", як тут застосовано, стосується взаємозв'язку між парою стереоізомерів, що мають два або більше асиметричних центрів та не є зеркальними відображеннями. Вирази "діастереомерна сіль", або "діастереомерні солі", як тут застосовано, означає сіль діастереомерної сполуки, де "діастереомер" визначено вище.

Термін "рацемічний", як тут застосовано, означає композицію, що має співвідношення енантіомерів 1:1. Термін "скалемічний", як тут застосовано, означає композицію, що має неоднакову кількість енантіомерів. Наприклад, композиція, що має суміш 1:1 (R)- та (S)-енантіомерів сполуки заявленого винаходу є рацемічною композицією або сумішшю. Як додатковий приклад, композиція, що має суміш 2:1 (R)- та (S)-енантіомерів сполуки заявленого винаходу є скалемічною композицією або сумішшю. Розглянуті способи заявленого винаходу можуть бути переважно застосовані для отримання скалемічних сполук заявленого винаходу з рацемічних сполук заявленого винаходу.

Терміни "розділення" означають спосіб фізичного розділення стереоізомерних сполук з суміші стереоізомерів, як-то рацемічної суміші, що має два енантіомери певної сполуки. Як тут застосова-

но, "розділення" охоплює часткове та повне розділення.


Терміни "розділення" або "розділений", як тут застосовано, означають процес фізичного відділення принаймні двох відмінних хімічних сполук одна від одної. Наприклад, якщо хімічна реакція дає принаймні два продукти, (A) та (B), процес розділення (A) та (B) є "розділенням" (A) та (B). Розглянуті розділення заявленого винаходу можуть бути частковими або повними як визначено аналітичними способами, відомими фахівцям та описаними тут.

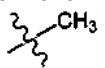
Термін "перетворення", як тут застосовано, означає дозвіл хімічній реакції мати місце з вихідним матеріалом або матеріалами для утворення відмінного хімічного продукту. Наприклад, якщо хімічні реагенти (A) та (B) реагують з кожним іншим для утворення продукту (C), вихідні матеріали (A) та (B) мож бути вказані як "перетворювані" у продукт (C), або може бути вказано, що (A) "перетворено" у (C), або, що (B) "перетворено" у (C).

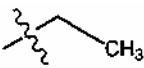
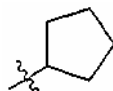
Термін "придатний протиіон", як тут застосовано, означає іон або іони, протилежні за зарядом іону, присутньому у сполуці або сполуках винаходу так, що загальні комплекс або сіль має нейтральний заряд. Наприклад, якщо сполука заявленого винаходу містить загальний негативний заряд (-1), придатний протиіон повинен мати загальний позитивний заряд (+1), що даватиме загальний нейтральний заряд комплексу або солі. Приклади придатних позитивних (+) протиіонів охоплюють, але без обмеження, натрій ( $\text{Na}^+$ ), калій ( $\text{K}^+$ ), цезій ( $\text{Cs}^+$ ), та протоновані аміни (як-то протонований триетиламін, протонований дициклогексиламін, протонований морфолін, або протонований піридин). Альтернативно, якщо сполука винаходу містить загальний позитивний заряд (+1) заряд, придатний протиіон повинен мати загальний негативний (-1) заряд, що даватиме загальний нейтральний заряд комплексу або солі. Приклади придатних негативних (-) протиіонів охоплюють, але без обмеження, флуорид ( $\text{F}^-$ ), хлорид ( $\text{Cl}^-$ ), бромід ( $\text{Br}^-$ ), йодид ( $\text{I}^-$ ), гідроксид ( $\text{OH}^-$ ) та ацетат ( $\text{O-C(O)CH}_3$ ). Також можливо, що придатний протиіон у сполуках заявленого винаходу, охоплюючи сполуки, застосовані у способах заявленого винаходу, може мати більше, ніж одиничний заряд, асоційований з ним. Наприклад, якщо сполука винаходу містить негативний заряд (-1), придатний протиіон мож містити заряд (+2), так, що дві сполуки винаходу з негативними зарядами асоційовані з одним придатним протиіоном. Приклади, придатних протиіонів з більше, ніж одним позитивним зарядом охоплюють, але без обмеження кальцій ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Нарешті, розглянуті також сполуки заявленого винаходу можуть містити більше, ніж один заряд, так що більше, ніж один придатний протиіон може бути потрібним для отримання загального нейтрального комплексу або солі. Наприклад, сполука заявленого винаходу мож містити більше одного негативного заряду (-1), так що два придатні протиіони, кожний з зарядом (+1), потрібні для отримання загального нейтрального комплексу або солі.



Термін «заміщений», означає, що певна група або частина має один або більше замісників. Термін «незаміщений», означає, що певна група не

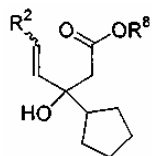
має замісників. Термін «як варіант заміщений» означає, що певна група є незаміщеною або заміщеною одним або більше замісниками.

Згідно з домовленістю, застосованою у рівні техніки, символ  застосовано у структурних

формулах тут для зображення зв'язку, що є точкою приєднання частини або замісника до серцевини або основної структури. Згідно з ще одною домовленістю, у деяких структурних формулах тут атоми карбону та їх приєднані атоми гідрогену не позначені явно, наприклад,  представляє

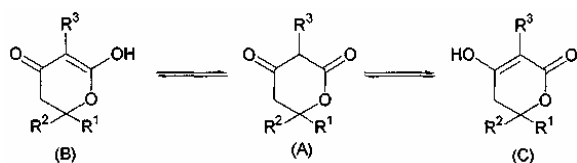
метил,  представляє етил,  представляє циклопентил, тощо.

Стосовно сполук винаходу, що є алкенами, символ  означає, ізомер E- або Z-, або суміші E- та Z-ізомерів. Наприклад, у структурі нижче, застосування символу  для зв'язку від групи R<sup>2</sup> до алкену,



означає, що представлені E- або Z-ізомер, або суміші E- та Z-ізомерів.

Сполуки заявленого винаходу можуть існувати у кількох таутомерних формах. Наприклад, сполука винаходу може існувати у формі, у котрій два кетони присутні на кільці сполуки, як показано у (A) нижче. Альтернативно, сполуки заявленого винаходу можуть існувати у принаймні двох відмінних енольних формах, як показано у сполуках (B) та (C) нижче. Ці три форми можуть бути у рівновазі та сполуки винаходу мож існувати у більше, ніж одній з цих форм одночасно. Наприклад, в певній сполуці винаходу, деякий процент молекул може бути у формі (A), а залишок у формі (B) або формі (C), яка форма переважає у конкретній сполуці винаходу, залежить від кількох факторів, що охоплюють, але без обмеження, чи сполука є у твердому, рідкому або кристалічному, чи сполука є розчинною у розчиннику та природи розчиннику, температуру середовища та відносну вологість. Зокрема, коли розглянуто сполуки заявленого винаходу в конкретній формі, формі (A) наприклад, усі таутомерні форми, форми (B) та (C) наприклад, охоплені також.



Сполуки заявленого винаходу можуть мати асиметричні атоми карбону. Карбон-карбон зв'язки сполук заявленого винаходу мож бути depicted тут,

застосовуючи суцільну лінію (—), суцільний клин (▲), або пунктирний клин (⋯). Застосування суцільної лінії для зображення зв'язків з асиметричними атомами карбону показує, що охоплені усі можливі стереоізомери при цьому атомі карбону. Застосування суцільного або пунктирного клину для зображення зв'язків з асиметричними атомами карбону показує, що охоплено тільки показаний стереоізомер. Можливо, що сполуки винаходу можуть містити більше одного асиметричного атому карбону. У цих сполуках, застосування суцільної лінії для зображення зв'язків з асиметричними атомами карбону показує, що охоплені усі можливі стереоізомери. Застосування суцільної лінії для зображення зв'язків з одним або більше асиметричними атомами карбону у сполуці винаходу та застосування суцільного або пунктирного клину для зображення зв'язків з іншими асиметричними атомами карбону у сполуці показує, що присутня суміш діастереомерів.

Розчини індивідуальних стереоізомерів заявленого винаходу можуть обертати плоскополяризоване світло. Застосування "(+)" або "(-)" символу у назві сполуки винаходу вказує, що розчин певного стереоізомеру обертає плоскополяризоване світло у (+) або (-) спрямуванні, як виміряно, застосовуючи способи, відомі фахівцям.

Діастереомерну суміші можна розділяти на її індивідуальні діастереомери на основі їх фізико-хімічних відмінностей способами, відомими фахівцям, наприклад, хроматографією або фракційною кристалізацією. Енантіомери можна розділяти перетворенням енантіомерної суміші у діастереомерну суміш реакцією з прийнятною оптично активною сполукою (наприклад, спиртом), розділенням діастереомерів та перетворенням (наприклад, гідролізом) індивідуальних діастереомерів у відповідні чисті енантіомери. Усі такі ізомери, охоплюючи діастереомерні суміші та чисті енантіомери є частиною винаходу.

Альтернативно, індивідуальні стереоізомерні сполуки заявленого винаходу можна отримувати в енантіомерно збагаченій формі асиметричним синтезом. Асиметричний синтез можна проводити, застосовуючи способи, відомі фахівцям, як-то застосування асиметричних вихідних матеріалів, що комерційно доступні або легко отримувані, застосовуючи способи, відомі фахівцям, застосуванням асиметричних супутніх матеріалів, що можна виділяти при завершенні синтезу, або розділенням напівпродуктів, застосовуючи ферментативні способи. Вибір такого способу залежатиме від факторів, що охоплюють, але без обмеження, доступність вихідних матеріалів, відносну ефективність способу, та корисності таких способів для сполук винаходу, що містять конкретні функціональні групи. Такі вибори відомі фахівцям.

Коли сполуки заявленого винаходу містять асиметричні атоми карбону, похідні солі, проліки та сольвати можуть існувати як одиничні стереоізомери, рацемати, та/або суміші енантіомерів та/або діастереомерів. Усі такі одиничні стереоізомери, рацемати та суміші охоплено рамками заявленого винаходу.

Як загалом зрозуміло фахівцям, оптично чиста сполука є енантіомерно чистою. Як тут застосова-

но, термін "оптично чиста" означає сполуку, що має принаймні достатню активність. Переважно, кількість оптично чистого одиничного енантіомеру, що має потрібну фармакологічну чистоту складає принаймні 90% одиничного ізомеру (80% енантіомерного надлишку), більш переважно принаймні 95% (90% е.н.), ще більш переважно принаймні 97,5% (95% е.н.), та найпреважно принаймні 99% (98% е.н.).

Якщо похідне, застосоване у способі винаходу є основою, потрібну сіль можна отримувати будь-яким придатним способом, відомим у рівні техніки, охоплюючи обробку вільної основи неорганічною кислотою, як-то хлоридна кислота; бромідна кислота; сульфатна кислота; нітратна кислота; фосфатна кислота; тощо, або з органічна кислота, як-то оцтова кислота; малеїнова кислота; бурштинова кислота; мигдальна кислота; фумарова кислота; малоновна кислота; пірувінна кислота; щавлева кислота; гліколева кислота; саліцилова кислота; піранозидильна кислота, як-то глюкуронова кислота або галактуринова кислота; альфа-гідроксикислот, як-то лимонна кислота або винна кислота; амінокислот, як-то аспарагінова кислота або глутамінова кислота, ароматична кислота, як-то бензойна кислота або корична кислота; сульфорова кислота, як-то п-толуолсульфорова кислота або етансульфорова кислота; тощо.

Якщо похідне, застосоване у способі винаходу є кислотою, потрібну сіль можна отримувати будь-яким придатним способом, відомим у рівні техніки, охоплюючи обробку вільної кислоти неорганічною або органічною основою, як-то амін (первинний, вторинний або третинний); гідроксид лужного металу або лужно-земельного металу; тощо. Приклади придатних солей охоплюють органічні солі, похідні від амінокислот як-то гліцин та аргінін; аміаку; первинних, вторинних, та третинних амінів; та циклічних амінів, як-то піперидин, морфолін, та піперазин; а також неорганічні солі, похідні від натрію, кальцію, калію, магнію, мангану, феруму, купруму, цинку, алюмінію та літію.

У випадку похідних, проліків, солей, або сольватів, що є твердими, фахівцям зрозуміло, що похідні, проліки, солі та сольвати, застосовані у способі винаходу, можуть існувати у відмінних поліморфних або кристалічних формах, усі які охоплено рамками заявленого винаходу. На додаток, похідні, солі, проліки та сольвати, застосовані у способі винаходу, можуть існувати як таутомери, усі які охоплено широкими рамками заявленого винаходу.

Сполуки заявленого винаходу, що є основними за природою, здатні утворювати багато відмінних солей з різними неорганічними та органічними кислотами. Хоча такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для застосування до тварин, часто потрібно у практиці спочатку виділяти сполуку заявленого винаходу з реакційної суміші як фармацевтично неприйнятну сіль, а тоді просто перетворювати її у вільну основу сполук обробкою з лужн реагент та далі перетворюють вільну основу у фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль. Кислотно-адитивні солі основ сполук цього винаходу легко отримують обробкою основи по суті еквівалентною кількістю вибраної мінеральної

або органічної кислоти у водному розчиннику або у придатному органічному розчиннику, як-то метанол або етанол. При обережному випарюванні розчиннику, потрібну тверду сіль легко отримують. Потрібну сіль можна також осадити з розчину вільної основи в органічному розчиннику додаванням до розчину прийнятної мінеральної або органічної кислоти.

Ті сполуки заявленого винаходу, що є кислотними за природою здатні утворювати солі з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Приклади таких солей охоплюють солі лужного металу або лужно-земельного металу та зокрема, солі натрію та калію. Ці солі отримують звичайними способами. Хімічні основи, котрі застосовані як реагенти для отримання фармацевтично прийнятних солей цього винаходу є тими, котрі утворюють нетоксичні солі з кислотними сполуками заявленого винаходу. Такі нетоксичні солі охоплюють ті похідні від таких фармакологічно прийнятних катіонів, як натрій, калій кальцій та магній, тощо. Ці солі можна легко отримувати обробкою відповідної кислотної сполуки водним розчином, що містить потрібні фармакологічно прийнятні катіони, а тоді випарюванням утвореного розчину до сухого стану, переважно під зменшенням тиском. Альтернативно, їх можна також отримувати змішуванням нижчих спиртових розчинів кислотних сполук та потрібного алкоксиду лужного металу разом, а тоді випарюванням утвореного розчину до сухого стану таким чином, як перед тим. У будь-якому випадку стехіометричні кількості реагентів переважно застосовують для гарантії завершення реакції та максимального виходу потрібного кінцевого продукту.

Активність сполук як інгібіторів ВГС можна вимірювати будь-яким з придатних способів доступних у рівні техніки, охоплюючи аналізи *in vivo* та *in vitro*. Прикладом придатного аналізу для вимірів активності є аналіз реплікону ВГС, описаний тут.

Застосування сполук та їх фармацевтично прийнятних проліків, солей, активних метаболітів та сольватів можна проводити будь-якими звичайними способами, відомими фахівцям. Приклади придатних способів застосування охоплюють пероральний, назальний, парентеральний, місцевий, трансдермальний та ректальний. Пероральні та внутрішньовенні введення є кращими.

ВГС-інгібуючий засіб заявленого винаходу можна застосовувати як фармацевтичну композицію у будь-якій придатній фармацевтичній формі. Придатні фармацевтичні форми охоплюють тверді, напівтверді, рідкі, або ліофілізовані композиції, як-то таблетки, порошки, капсули, супозиторії, суспензії, ліпосоми, та аерозолі. В ГС-інгібуючий засіб можна отримувати як розчин, застосовуючи будь-яку з методологій. Наприклад, ВГС-інгібуючий засіб може бути розчином у кислоті (наприклад, 1M HCl) та розбавленим достатнім об'ємом розчину 5% декстрази у воді (D5B) для отримання потрібної кінцевої концентрації ВГС-інгібуючого засобу (наприклад, приблизно 15mM). Альтернативно, розчин D5B, що містить приблизно 15mM HCl можна застосовувати для отримання розчину ВГС-інгібуючого засобу у прийнятній концентрації Крім того, ВГС-інгібуючий засіб можна

отримувати як суспензію, застосовуючи, наприклад, 1% розчин карбоксиметилцелюлози (КМЦ).

Прийнятні способи отримання придатних фармацевтичних форм фармацевтичних композицій відомі або їх можна легко визначати фахівцям. Наприклад, фармацевтичні препарати можна отримувати звичайними способами фармацевтики з такими етапами, як змішування, грануляція, та пресування, коли необхідно для форми таблеток, або змішування, заповнення, та розчинення інгредієнтів, як прийнятно, для отримання потрібних продуктів для перорального, парентерального, місцевого, інтравагінального, інтраназального, інтрабронхіального, інтраокулярного, інтрааурального та/або ректального застосування.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть також охоплювати придатні наповнювачі, розріджувачі, зв'язуючі та носії, а також інші фармацевтично активні засоби, залежно від призначення застосування. Тверді або рідкі фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі, зв'язуючі або наповнювачі можна застосовувати у фармацевтичних композиціях. Тверді носії охоплюють крохмаль, лактозу, кальцій сульфат дигідрат, каолін, сахарозу, тальк, желатин, пектин, камедь акації, магній стеарат, та стеаринову кислоту. Рідкі носії охоплюють сироп, peanut oil, olive oil, залізне розчин, та вод. The носі або розріджувачі мож охоплювати придати матеріал для подовженого вивільнення, як-то гліцерил моностеарат або гліцерил дистеарат, поодиночі або з воском. Коли застосовано рідкі носії, препарат може бути у формі сиропу, еліксиру, емульсії, м'яких желатинових капсул, стерильних рідин для ін'єкцій (наприклад, розчину), або неводних або водних суспензій.

Доза фармацевтичної композиції може містити принаймні терапевтично ефективну кількість ВГС-інгібіруючого засобу та переважно складається з одної або більше фармацевтичних одиниць дозування. Вибрану дозу можна застосовувати до ссавця, наприклад, людини, яка потребує лікування опосередкованої інгібуванням ВГС активності, будь-яким відомим або придатним способом застосування доз, охоплюючи місцеве, наприклад, як мазь або крем; перорально; ректальне, наприклад, як супозиторій; парентеральне ін'єкцією; внутрішньовенне; або постійно інтравагінальним, інтраназальним, інтрабронхіальним, інтраауральним або інтраокулярним вливанням. Коли композицію застосовують разом з цитотоксичними ліками, композицію можна застосовувати перед, разом, та/або після введення цитотоксичних ліків. Однак, коли композицію застосовують разом з радіотерапією, композицію переважно вводять перед радіотерапією.

Способи отримання різних фармацевтичних композицій з певною кількістю активної сполуки відомі, або зрозумілі фахівцям. Наприклад, дивись Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15<sup>th</sup> Ed. (1975).

Ясно, що дозування ВГС-інгібіруючого засобу, застосованого у фармацевтичних композиціях цього винаходу буде вибрано згідно з властивостями певного засобу, конкретної композиції, режиму застосування та конкретної ділянки та хазяїна і стану, що лікують. Оптимальні дозування для да-

них станів можуть з'ясувати фахівці, застосовуючи звичайні тести визначення дозування. Для перорального застосування, наприклад, доза, що можна застосовувати є приблизно 0,001-1000мг/кг маси тіла, або приблизно 0,1-100мг/кг маси тіла, або приблизно 1-50мг/кг маси тіла, або приблизно 0,1-1мг/кг маси тіла, з курсами лікування, повторюваними при прийнятних інтервалах. Дозовані форми фармацевтичних композицій, описаних тут, можуть містити кількості сполуки заявленого винаходу, або сольвату її фармацевтично прийнятною солі, прийняті фахівцем. Наприклад, такі дозовані форми можуть містити приблизно 1мг-1500мг сполуки заявленого винаходу, або можуть містити приблизно 5мг-1500мг, або приблизно 5мг-1250мг, або приблизно 10мг-1250мг, або приблизно 25мг-1250мг, або приблизно 25мг-1000мг, або приблизно 50мг-1000мг, або приблизно 50мг-750мг, або приблизно 75мг-750мг, або приблизно 100мг-750мг, або приблизно 125мг-750мг, або приблизно 150мг-750мг, або приблизно 150мг-500мг сполуки заявленого винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

Винахід також охоплює мічені ізотопами сполуки, котрі ідентичні сполукам заявленого винаходу, але один або більше атомів замінені атомом, що має атомну масу або масове число відмінні від атомної маси або масового числа звичайно знайдених у природі. Приклади ізоотопів, що можна вводити у сполуки винаходу, охоплюють ізотопи гідрогену, карбону, нітрогену, кисню, фосфору, фтору та хлору, як-то  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , та  $^{36}\text{Cl}$ , відповідно. Сполуки заявленого винаходу, їх проліки та фармацевтично прийнятні солі вказаних сполук або вказаних проліків, котрі містять вищезгадані ізотопи та/або інші ізотопи інших атомів, є у рамках цього винаходу. Деякі мічені ізотопами сполуки заявленого винаходу, наприклад, у котрих вводять радіоактивні ізотопи, як-то  $^3\text{H}$  та  $^{14}\text{C}$ , є корисними у аналізах розподілення ліків та/або субстратів у тканинах. Тритійовані, тобто,  $^3\text{H}$ , та карбон-14, тобто,  $^{14}\text{C}$ , ізотопи є особливо кращими стосовно легкості їх отримання та визначення. Крім того, заміщення важчими ізотопи, як-то дейтерій, тобто,  $^2\text{H}$ , можуть давати деякі терапевтичні переваги від більшої метаболічної стабільності, наприклад збільшеного *in vivo* періоду напіввиведення або зменшеного дозування, і тому можуть бути кращими у деяких випадках. Мічені ізотопами сполуки заявленого винаходу та їх проліки можна загалом отримувати способами, розкритими у схемах та/або у прикладах та отриманнях нижче, заміщенням легко доступними міченими ізотопами реагентами немічених ізотопами реагентів.

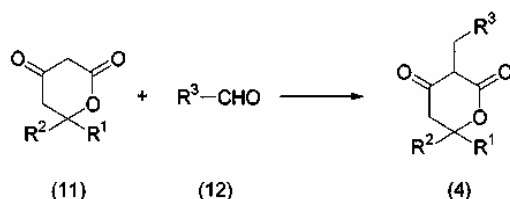
Сполуки заявленого винаходу є потужними інгібіторами вірусу гепатиту С, особливо реплікації ВГС, а більш особливо, РНК-залежної РНК-полімерази ВГС. Сполуки адаптовані до терапевтичного застосування як анти-ВГС засоби у ссавців, особливо у людей.

Активну сполуку можна застосовувати поодиночі або разом з одною або більше інших антивірусних речовин, наприклад, вибраних, наприклад, з інгібіторів ВГС, як-то інтерферон альфакон-1, природи інтерферон, інтерферон бета-1а, інтерферон

омега, інтерферон гамма-1b, інтерлейкін-10, BILN 2061 (серінова протеаза), амантадин (Симетрел), тимозин альфа-1, вірамідин; ВІЛ інгібітори, як-то нелфінавір, делавіридин, індинавір, невірапін, заксінавір, та тенофовір. Такого сумісного лікування можна досягти одночасним, послідовним або окремим застосуванням індивідуальних компонентів лікування.

Загалом, сполуки заявленого винаходу можна отримувати способами, описаними тут, а також способами, відомими фахівцям. Способи, описані тут, не обмежують рамок винаходу.

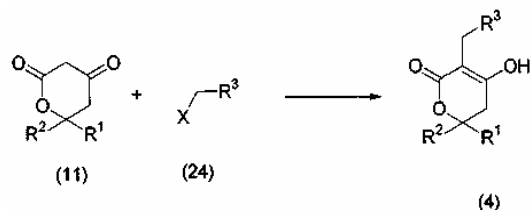
Сполуки формули (4) можна отримувати реакцією сполуки формули (11), де  $R^1$  та  $R^2$  визначені вище, зі сполукою формули (12), де  $R^3$  визначено вище.



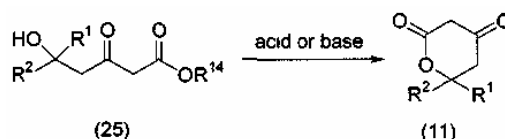
Ці реакції загалом проводять у присутності відновнику, як-то джерела бору або водню у присутності придатного каталізатору. Придатні джерела бору охоплюють, але без обмеження, бор-триметиламіновий комплекс, бор-диметиламіновий комплекс, бор-трет-бутиламіновий комплекс, та бор-піридиновий комплекс. Придатні каталізатори для застосування у присутності відновнику, як-то водню, охоплюють, але без обмеження, нікель, паладій, родій та рутеній. Крім того такі реакції проводять у розчиннику або суміші розчинників, що не взаємодіють з потрібною хімічною реакцією. Крім того прийнятні розчинники охоплюють відомі фахівцям як сумісні з умовами реакцій та охоплюють алкілові естери та арилові естери, алкілові, гетероциклічні та арилові етери, вуглеводні, алкілові та арилові спирти, алкілові та арилові галогеновані сполуки, алкілові та арилові нітрили, алкілові та арилові кетони, та апротонні гетероциклічні розчинники. Наприклад, придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, етилацетат, ізобутилацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат, метил-ізобутил-кетон, диметоксіетан, діізопропіловий етер, хлорбензол, диметилформамід, диметилацетамід, пропіонітрил, бутіронітрил, трет-аміловий спирт, оцтова кислота, діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, дифеніловий етер, метилфеніловий етер, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, 1,4-діоксан, пентан, гексан, гептан, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол, н-бутанол, 2-бутанол, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, ацетонітрил, бензонітрил, бензол, толуол, анізол, ксилоли, та піридин, або будь-яку суміш вищенаведених розчинників. На додаток, можна застосовувати як співрозчинник воду, якщо це не впливає на потрібне перетворення. Нарешті, такі реакції можна проводити при температурі у межах приблизно 0°C-75°C, переважно у межах приблизно 0°C-32°C, найпереважно при кімнатній чи зовнішній температурі. Вибір певного відновни-

ку, розчиннику та температури залежатиме від кількох факторів, охоплюючи, але без обмеження, природу певного реагенту та функціональних груп, присутніх у такому реагенті. Такі вибори відомі фахівцям та їх можна робити без зайвих експериментів.

Альтернативно, сполуки формули (4) можна отримувати реакцією сполуки формули (11) зі сполукою формули (24), де X - придатна відщеплювана група. Придатні відщеплювані групи охоплюють, але без обмеження, галогеніди (як-то хлорид, бромід та йодид), та активовані естери (як-то метансульфонатні, трифлуорметансульфонатні та тозиліві естери). Такі реакції можна проводити у присутності придатної основи. Придатні основи охоплюють, але без обмеження, натрій карбонат, натрій гідрокарбонат, калій карбонат, цезій карбонат, натрій гідроксид, калій гідроксид, натрій гідррид, літій гідррид, калій гідррид та літій діізопропіламід. Крім того прийнятні розчинники охоплюють відомі фахівцям як сумісні з умовами реакцій та охоплюють алкілові, гетероциклічні та арилові етери, вуглеводні, алкілові та арилові галогеновані сполуки, алкілові та арилові нітрили, та апротонні гетероциклічні розчинники. Наприклад, придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, диметоксіетан, діізопропіловий етер, хлорбензол, диметилформамід, диметилацетамід, пропіонітрил, бутіронітрил, діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, дифеніловий етер, метилфеніловий етер, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, 1,4-діоксан, пентан, гексан, гептан, ацетонітрил, бензонітрил, бензол, толуол, анізол, ксилоли, та піридин, або будь-яку суміш вищенаведених розчинників. На додаток, можна застосовувати як співрозчинник воду, якщо це не впливає на потрібне перетворення. Нарешті, такі реакції можна проводити при температурі у межах приблизно 0°C-150°C, переважно у межах приблизно 0°C-32°C, найпереважно при кімнатній чи зовнішній температурі. Вибір певного відновни-



Сполуки формули (11), де  $R^1$  та  $R^2$  визначені вище, можна отримувати зі сполуки формули (25), реакцією з придатною кислотою або основою.



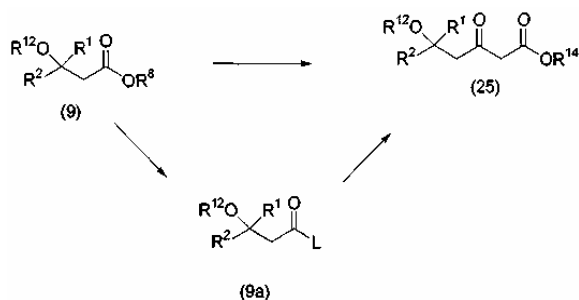
Придатні для застосування у цих реакціях основи охоплюють неорганічні основи та органічні основи. Придатні неорганічні основи охоплюють, але без обмеження, натрій карбонат, натрій гідроксид, натрій гідрокарбонат, калій карбонат, калій гідрокарбонат, натрій гідроксид, натрій гідрід, калій гідрід та цезій карбонат. Переважно, основою є калій карбонат. Придатні органічні основи охоплюють, але без обмеження, піридин, триетиламін, трибутиламін, триетаноламін, N-метилморфолін, N-етил-N,N-діізопропіламін, DBU та 4-N,N-диметиламінопіридин. Ці реакції можна також проводити у присутності каталітичної кількості придатної кислоти. Придатні кислоти охоплюють кислоти Бренстеда-Лоурі та Льюїса. Крім того ці реакції загалом проводять у розчиннику або суміш розчинників, що не взаємодіють з потрібною хімічною реакцією. Крім того прийнятні розчинники охоплюють відомі фахівцям як сумісні з умовами реакцій та охоплюють алкілові естери та арилові естери, алкілові, гетероциклічні та арилові етери, вуглеводні, алкілові та арилові спирти, алкілові та арилові галогеновані сполуки, алкілові та арилові нітрили, алкілові та арилові кетони та апротонні гетероциклічні розчинники. Наприклад, придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, етилацетат, ізобутилацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат, метил-ізобутил-кетон, диметоксигетан, діізопропіловий етер, хлорбензол, диметилформамід, диметилацетамід, пропіонітрил, бутіронітрил, трет-аміловий спирт, оцтову кислоту, діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, дифеніловий етер, метилфеніловий етер, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, 1,4-діоксан, пентан, гексан, гептан, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол, н-бутанол, 2-бутанол, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, ацетонітрил, бензонітрил, ацетон, 2-бутанон, бензол, толуол, анізол, ксилоли та піридин, або будь-яку суміш вищенаведених розчинників. На додаток, можна застосовувати як співрозчинник воду, якщо це не впливає на потрібне перетворення. Нарешті, такі реакції можна проводити при температурі у межах приблизно 0°C-100°C, або у межах приблизно 25°C-100°C, або у межах приблизно 35°C-75°C, або у межах приблизно 45°C-55°C, або приблизно при 50°C. Вибір певного відновника, розчиннику та температури залежатиме від кількох факторів, охоплюючи, але без обмеження, природу певного реагенту та функціональних груп, присутніх у такому реагенті. Такі вибори відомі фахівцям та їх можна робити без зайвих експериментів.

Альтернативно, сполуки формули (11), де  $R^1$  та  $R^2$  визначені вище, можна отримувати зі сполук формули (25), де  $R^{14}$  - гідроген, реакцією з придатним реагентом або комбінацією придатних реагентів для здійснення циклізації. Такі реакції можна проводити у присутності реагенту або комбінації реагентів, що перетворюють карбоксильну -ОН-групу у придатну відщеплювану групу, як-то хлор або імідазол. Термін "придатна відщеплювана група" означає хімічну групу, що здатна до заміщення, коли придатна нуклеофільна група, як-то гідроксил, реагує з карбонільним карбоном у карбоксилі у сполуках формули (25). Такі придатні відщеплю-

вані групи можна вводити у сполуки формули (25), де  $R^{14}$  - гідроген, реакцією сполуки формули (25) з придатним реагентом або комбінацією реагентів. Наприклад, сполука формули (25), де  $R^{14}$  - гідроген, може реагувати з фосгеном ( $ClC(O)Cl$ ) або трифосгеном ( $(Cl)_3C(O)C(Cl)_3$ ) для отримання так званого хлорангідриду, де карбоксильний гідроксил замінено атомом хлору. Крім того сполуки формули (25) можна перетворити у сполуки, де карбоксильний гідроксил замінено ще одним типом придатної відщеплюваної групи, як-то імідазол. Так сполуки можна отримувати, застосовуючи придати реагент або комбінації реагентів, як-то карбоніл діімідазол. Ці типи реакцій можна проводити у присутності придатної основи, як-то триетиламіну, в апротонному розчиннику, що не взаємодіє з потрібною хімічною реакцією, наприклад, хлороформі або дихлорметані. Крім того такі реакції можна проводити при температурі у межах приблизно  $-78^{\circ}C$ - $75^{\circ}C$ , або у межах приблизно  $0^{\circ}C$ - $50^{\circ}C$ , або приблизно  $0^{\circ}C$ - $25^{\circ}C$ . Вибір придатного реагенту для перетворення карбоксилу у хлорангідрид, наприклад, придатного розчинника та придатної температури є у рамках відомого фахівцям та це можна робити без зайвих експериментів.

Сполуки формули (25), де карбоксильний гідроксил слід перетворити у прийнятну відщеплювану групу, хлорангідрид, наприклад, можна тоді перетворити у сполуки формули (11) реакцією у присутності придатної основи. Придатні основи охоплюють, але без обмеження, неорганічні основи та органічні основи. Придатні неорганічні основи охоплюють, але без обмеження, натрій карбонат, натрій гідрокарбонат, калій карбонат, калій гідрокарбонат та цезій карбонат. Придатні органічні основи охоплюють, але без обмеження, піридин та 4-N,N-диметиламінопіридин. Крім того прийнятні розчинники охоплюють відомі фахівцям як сумісні з умовами реакцій та охоплюють алкілові естери та арилові естери, алкілові, гетероциклічні та арилові етери, вуглеводні, алкілові та арилові спирти, алкілові та арилові галогеновані сполуки, алкілові та арилові нітрили, алкілові та арилові кетони та аprotонні гетероциклічні розчинники. Наприклад, придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, етилацетат, ізобутилацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат, метил-ізобутилкетон, диметоксіетан, діізопропіловий етер, хлорбензол, диметилформамід, диметилацетамід, пропіонітрил, бутиронітрил, трет-аміловий спирт, оцтову кислоту, діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, дифеніловий етер, метилфеніловий етер, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, 1,4-діоксан, пентан, гексан, гептан, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол, н-бутанол, 2-бутанол, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, ацетонітрил, бензонітрил, ацетон, 2-бутанон, бензол, толуол, анізол, ксилоли та піридин, або будь-яку суміш вищенаведених розчинників. Конкретні вибори активатору, розчиннику, основи та температури для здійснення потрібного претворення є у рамках відомого фахівцям та це можна робити без зайвих експериментів.

Сполуки формули (25), де  $R^1$  та  $R^2$  визначені вище,  $R^1$  - гідроген або придатна захисна група, а  $R^{14}$  -  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $-\text{Si}(C_1\text{-}C_6 \text{ алкіл})_3$ , або  $-\text{CH}_2(C_6\text{-}C_{10} \text{ арил})$ , де вказаний  $C_6\text{-}C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$  та  $-\text{N}(C_1\text{-}C_6 \text{ алкіл})_2$ , можна отримувати зі сполук формули (9), де  $R^1$  та  $R^2$  визначені вище,  $R^{12}$  - гідроген або  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$  та  $R^{13}$  - гідроген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $-\text{Si}(C_1\text{-}C_6 \text{ алкіл})_3$ , або  $-\text{CH}_2(C_6\text{-}C_{10} \text{ арил})$ , де вказаний  $C_6\text{-}C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$  та  $-\text{N}(C_1\text{-}C_6 \text{ алкіл})_2$ , або зі сполукою формули (9a), де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^{12}$  визначені вище, а L - придатна відщеплювана група, як показано нижче.



Сполука формули (9), де  $R^8$  - гідроген, може реагувати з реагентом або комбінацією реагентів, що перетворюють карбоксильний гідроксил у придатну відщеплювану групу  $-\text{OA}$ . Такі групи охоплюють активовані естери, як-то різні бензоїл-естери, як-то 2,6-динітробензоїл-естер або перфлуорбензоїл-естер, змішані ангідриди, або напівпродукти реакції карбоксигрупи з карбодіїмідом, як-то діетилкарбодіїмідом або діізопропілкарбодіїмідом. Ці напівпродукти можна отримувати реакцією карбоксигрупи з придатним реагентом, як-то карбодіїмід, у розчиннику, що не взаємодіє з потрібною хімічною реакцією, як-то хлороформ, дихлорметан, або тетрагідрофуран, при температурі приблизно  $-78^\circ\text{C}$ - $100^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $0^\circ\text{C}$ - $75^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $0^\circ\text{C}$ - $50^\circ\text{C}$ . Сполуку формули (9), що містить придатну відщеплювану групу  $-\text{OA}$ , можна виділяти або вона може реагувати на наступному етапі без будь-якої подальшої очистки. Сполуки, що містять придатну відщеплювану групу  $-\text{OA}$ , можуть тоді реагувати з реагентом або комбінацією реагентів для отримання сполук формули (25). Так придати реагенти охоплюють, але без обмеження малонатні аніони, похідні від депротонування малонатного похідного придатною основою та магній-малонатні естери, як-то метилмагній малонат та етилмагній малонат. Крім того прийнятні розчинники охоплюють відомі фахівцям як сумісні з умовами реакцій та охоплюють алкілові естери та арилові естери, алкілові, гетероциклічні та арилові етери, вуглеводні, алкілові та арилові спирти, алкілові та арилові галогеновані сполуки, алкілові та арилові нітрили, алкілові та арилові кетони та апротонні гетероциклічні розчинники. Наприклад, придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, етилацетат, ізобутилацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат, метил-

ізобутил-кетон, диметоксіетан, діізопропіловий етер, хлорбензол, диметилформамід, диметилацетамід, пропіонітрил, бутиронітрил, трет-аміловий спирт, оцтову кислоту, діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, дифеніловий етер, метилфеніловий етер, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, 1,4-діоксан, пентан, гексан, гептан, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол, н-бутанол, 2-бутанол, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, ацетонітрил, бензонітрил, ацетон, 2-бутанон, бензол, толуол, анізол, ксилоли та піридин, або будь-яку суміш вищенаведених розчинників. Крім того це проводять при температурі у межах приблизно  $0^\circ\text{C}$ - $150^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $0^\circ\text{C}$ - $75^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $20^\circ\text{C}$ - $75^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $25^\circ\text{C}$ - $50^\circ\text{C}$ , або приблизно при  $40^\circ\text{C}$ . Конкретний вибір реагенту або комбінації реагентів, розчиннику або розчинників та температури відомі фахівцям та це можна робити без зайвих експериментів.

Альтернативно, сполуки формули (25) можна отримувати зі сполук формули (9), де  $R^8$  -  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $-\text{Si}(C_1\text{-}C_6 \text{ алкіл})_3$ , або  $-\text{CH}_2(C_6\text{-}C_{10} \text{ арил})$ , де вказаний  $C_6\text{-}C_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$  та  $-\text{N}(C_1\text{-}C_6 \text{ алкіл})_2$ , реакцією з реагентом або комбінацією реагентів для отримання сполук формули (III). Такі придатні реагенти охоплюють, але без обмеження магній-малонатні естери, як-то метилмагній малонат та етилмагній малонат. Такі придатні реагенти охоплюють, але без обмеження, малонатні аніони, похідні від депротонування малонатного похідного придатною основою та магній-малонатні естери, як-то метилмагній малонат та етилмагній малонат. Крім того прийнятні розчинники охоплюють відомі фахівцям як сумісні з умовами реакцій та охоплюють алкілові естери та арилові естери, алкілові, гетероциклічні та арилові етери, вуглеводні, алкілові та арилові спирти, алкілові та арилові галогеновані сполуки, алкілові та арилові нітрили, алкілові та арилові кетони та апротонні гетероциклічні розчинники. Наприклад, придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, етилацетат, ізобутилацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат, метил-ізобутил-кетон, диметоксіетан, діізопропіловий етер, хлорбензол, диметилформамід, диметилацетамід, пропіонітрил, бутиронітрил, трет-аміловий спирт, оцтову кислоту, діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, дифеніловий етер, метилфеніловий етер, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, 1,4-діоксан, пентан, гексан, гептан, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол, н-бутанол, 2-бутанол, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, ацетонітрил, бензонітрил, ацетон, 2-бутанон, бензол, толуол, анізол, ксилоли та піридин, або будь-яку суміш вищенаведених розчинників. Крім того це проводять при температурі у межах приблизно  $0^\circ\text{C}$ - $150^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $0^\circ\text{C}$ - $75^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $20^\circ\text{C}$ - $75^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $25^\circ\text{C}$ - $50^\circ\text{C}$ , або приблизно при  $40^\circ\text{C}$ . Конкретний вибір реагенту або комбінації реагентів, розчиннику або розчинників та температури відомі

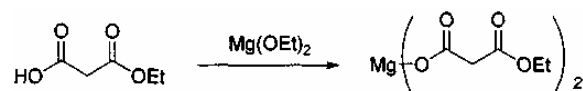
фахівцям та це можна робити без зайвих експериментів.

На додаток, сполуки формули (25) можна отримувати зі сполук формули (9a), де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^{12}$  визначені вище, а L - придатна відщеплювана група, реакцією з реагентом або комбінацією реагентів для отримання сполук формули (25). Придатні відщеплювані групи охоплюють, але без обмеження, хлорид, бромід, йодид та імідазол. Сполуки з придатними відщеплюваними групами можна отримувати зі сполук формули (9), де  $R^8$  - OH реакцією з активатором або комбінацією активаторів здатних до заміни карбоксильного гідроксилу на L. Такі активатори охоплюють, але без обмеження, тютнілхлорид ( $\text{SOCl}_2$ ), фосген, трифосген та карбонілдіімідазол. Ці реакції звичайно проводять у присутності основ, що не взаємодіють з потрібною хімічною реакцією, як-то триетиламін, етилдіізопропіламін, піридин, або 4-N,N-диметиламінопіридин. Крім того реакції проводять в апротонному розчиннику, що не взаємодіє з потрібною хімічною реакцією, як-то тетрагідрофуран, метилбутиловий етер, діізопропіловий етер, діетиловий етер, толуол, хлороформ, дихлорметан, або 1,2-дихлоретан. Крім того такі реакції проводять при температурі у межах приблизно  $-78^\circ\text{C}$ - $100^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $-50^\circ\text{C}$ - $100^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $0^\circ\text{C}$ - $75^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $0^\circ\text{C}$ - $50^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $0^\circ\text{C}$ - $25^\circ\text{C}$ . Після перетворення сполуки формули (9) у сполуку формули (9a), сполука формули (9a) може реагувати з реагентом або комбінацією реагентів, здатних до перетворення сполуки формули (9a) у сполуку формули (25). Такі придатні реагенти охоплюють, але без обмеження магній-малонатні естери, як-то метилмагній малонат та етилмагній малонат. Ці реакції проводять у розчиннику або суміш розчинників, що не взаємодіють з потрібною хімічною реакцією, як-то діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер та тетрагідрофуран, або їх суміші. Крім того це проводять при температурі у межах приблизно  $0^\circ\text{C}$ - $100^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $0^\circ\text{C}$ - $75^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $20^\circ\text{C}$ - $75^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $25^\circ\text{C}$ - $50^\circ\text{C}$ , або приблизно при  $40^\circ\text{C}$ . Конкретний вибір реагенту або комбінації реагентів, розчиннику або розчинників та температури відомі фахівцям та це можна робити без зайвих експериментів.

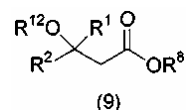
Реакція сполук формули (9), (9a), або відповідно активованих їх похідних, з реагентом або комбінацією реагентів для отримання сполук формули (25) може потребувати введення придатної захисної групи для третинного гідроксилу у сполуках формули (9). Такі захисні групи повинні бути здатними до введення у сполуку формули (9) у умовах, що селективно захищатимуть такий гідроксил. Такі реагенти та умови добре відомі фахівцям та їх можна знайти, наприклад, у T. Greene та P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (3<sup>rd</sup> ed), John Wiley & Sons, NY (1999). Наприклад, силілову захисну групу, як-то триізопропілсиліл, можна вводити у сполуку формули (9) для селективного захисту третинного гідроксилу. Таку групу можна вводити, застосовуючи активований силановий реагент, як-то триізопропілсилілхлорид, наприклад, у присутності основи, як-то триетиламін, в

апротонному розчиннику, наприклад, хлороформі. Захищена сполука формули (9) може тоді реагувати як описано вище для отримання сполук формули (25) у захищеній формі. Захищену сполуку (25) можна тоді позбавляти захисту, застосовуючи умови, відомі фахівцям. Наприклад, якщо третинний гідроксил у сполуці формули (25) захищено як силіловий етер, наприклад, його можна позбавляти захисту, застосовуючи джерело флуориду, наприклад, тетрабутиламоній флуорид, у розчиннику, як-то ТГФ та при температурі у межах приблизно  $0^\circ\text{C}$ - $100^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $0^\circ\text{C}$ - $25^\circ\text{C}$ . Чи потребує захисту третинний гідроксил у сполуці формули (9) перед перетворенням у сполуку формули (25) є у рамках відомого фахівцям і такий вибір можна робити без зайвих експериментів.

Реагенти, як-то магній-малонатні естери, метилмагній малонат або етилмагній малонат, наприклад, комерційно доступні або їх можна отримувати, застосовуючи способи, відомі фахівцям. Наприклад, етилмагній малонат можна отримувати реакцією магній етоксиду з етилмалонною кислотою, як показано нижче.



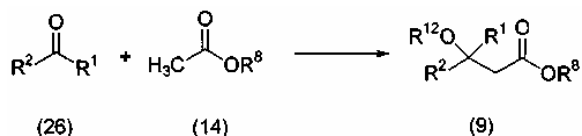
Сполуки формули (9), де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^{12}$ , визначені вище, а  $R^8$  - гідроген, можна отримувати зі сполук формули (9),



де  $R^8$  -  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкіл,  $-\text{Si}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6 \text{ алкіл})_3$ , або  $-\text{CH}_2(\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10} \text{ арил})$ , де вказаний  $\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  алкіл,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$  та  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6 \text{ алкіл})_2$ , гідролізом з придатною кислотою або основою у водному розчиннику. Придатні основи охоплюють, але без обмеження, літій гідроксид, натрій гідроксид, калій гідроксид, натрій карбонат та калій карбонат. Придатні кислоти охоплюють, але без обмеження, хлоридну кислоту, бромідну кислоту, йодидну кислоту та сульфатну кислоту. Ці реакції можна проводити у розчиннику або суміші розчинників, що не взаємодіють з потрібною хімічною реакцією охоплюючи, але без обмеження, діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, тетрагідрофуран, метиловий спирт, етиловий спирт, ізо-пропіловий спирт, н-пропіловий спирт та трет-бутиловий спирт. Вод можна переважно застосовувати як співрозчинник у цих реакціях. Крім того ці реакції звичайно проводять при температурі у межах приблизно  $-78^\circ\text{C}$ - $50^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $-35^\circ\text{C}$ - $50^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $-35^\circ\text{C}$ - $25^\circ\text{C}$ .

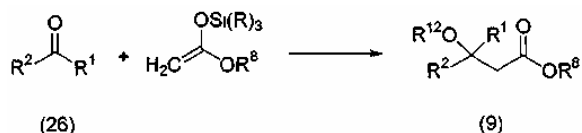
Сполуки формули (9), де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^{12}$  визначені вище, а  $R^8$  - гідроген,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  алкіл,  $-\text{Si}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6 \text{ алкіл})_3$ , або  $-\text{CH}_2(\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10} \text{ арил})$ , де вказаний  $\text{C}_6\text{-}\text{C}_{10}$  арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген,  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$  алкіл, -

ОН, -OCH<sub>3</sub> та -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)<sub>2</sub>, можна отримувати реакцією сполуки формули (26), де R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> визначені вище, зі сполукою формули (14), де R<sup>8</sup> - гідроген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)<sub>3</sub>, або -CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил), де вказаний C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, -ОН, -OCH<sub>3</sub> та -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)<sub>2</sub>, як показано нижче.



Ці реакції можна проводити у присутності сильної основи стосовно першої реагуючої сполуки формули (14) для отримання аніону. Придатні сильні основи для таких реакцій охоплюють літій гексаметил дисилілазид (LiHMDS), натрій гексаметил дисилазид, калій гексаметил дисилазид, літій діізопропіл амід та магній діізопропіламід. Крім того такі реакції можна проводити у присутності розчинника, що не взаємодіє з потрібною хімічною реакцією. Придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, нерозбавлені розчини сполуки формули (14), діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер та тетрагідрофуран. На додаток, такі реакції можна проводити при температурі у межах приблизно -78°C-25°C, або у межах приблизно -50°C-25°C, або приблизно -35°C-25°C, або у межах приблизно -35°C-0°C.

Альтернативно, сполуки формули (9) можна отримувати реакцією сполуки формули (26) з силілкетенацеталем як показано нижче, де R, наприклад, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, а R<sup>8</sup> визначено вище. Ці реакції можна проводити у присутності каталітичної або стехіометричної кількості придатної кислоти Люїса, що охоплює, але без обмеження, алюміній (III) хлорид, титан (II) хлорид, титан (IV) хлорид, станум (II) хлорид та станум (IV) хлорид. Крім того такі реакції можна проводити у присутності розчинника, що не взаємодіє з потрібною хімічною реакцією. Придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер та тетрагідрофуран. На додаток, такі реакції можна проводити при температурі у межах приблизно -78°C-25°C, або у межах приблизно -50°C-25°C, або приблизно -35°C-25°C, або у межах приблизно -35°C-0°C.



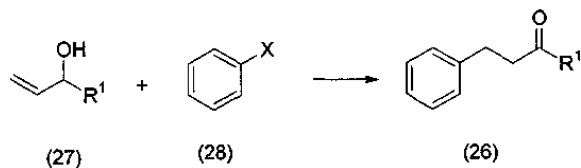
Сполуки формули (9), де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> та R<sup>12</sup> визначені вище, а R<sup>8</sup> - гідроген, можна розділяти або стереоізомерично збагачувати. Такі сполуки можуть бути стереоізомерично збагачені їх реакцією з хіральною нерацемічною основою для утворення суміші діастереомерних солей. Такі діастереомерні солі можна тоді розділяти, застосовуючи способи, добре відомі фахівцям, як-то фракційна кристалізація. Наприклад, суміш діастереомерних солей

можна розчиняти у придатному розчиннику та одна діастереомерна сіль може тоді кристалізуватися з розчину, після чого її можна збирати, промивати та сушити. Придатні хіральні, нерацемічні основи охоплюють амініні основи, як-то, але без обмеження, один енантіомер цис-1-аміно-2-інданолу, цинхонідину, 1-аміноіндану, третлейцинолу, 2-аміно-1,2-дифенілетанолу та альфаметилбензиламіну. Наприклад, сполука формули (9), де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> та R<sup>12</sup> визначені вище, а R<sup>8</sup> - гідроген, може реагувати з (1R,2S)-(+)-цис-1-аміно-2-інданолом у придатному розчиннику, як-то тетрагідрофуран, для отримання суміші діастереомерних солей. Розчин, що містить суміш діастереомерних солей можна тоді повільно охолоджувати так, щоб тільки одна з діастереомерних солей була помітно розчинною в охолодженому розчиннику. Залишкову діастереомерну сіль можна тоді осадити з розчину у формі кристалічного твердого матеріалу, що має одну діастереомерну сіль у по суті чистій формі. Потрібну стереоізомерично збагачену сполуку формули (9) можна тоді отримувати з осадженої діастереомерної солі або з діастереомерної солі, що залишилася у розчині. Сполуку формули (9), де R<sup>8</sup> - гідроген, можна тоді отримувати з по суті чистої діастереомерної солі реакцією з придатною кислотою, як-то лимонною кислотою.

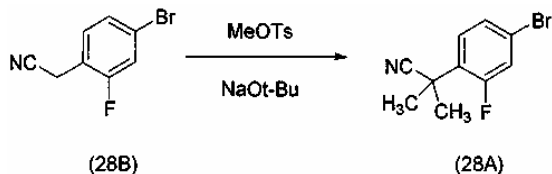
Сполуки формули (14), де R<sup>8</sup> - гідроген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, -Si(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)<sub>3</sub>, або -CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил), де вказаний C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, -ОН, -OCH<sub>3</sub> та -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)<sub>2</sub>, комерційно доступні або їх можна отримувати способами, відомими фахівцям.

Сполуки формули (26) можна отримувати так званою реакцією Хек-типу. Наприклад, сполук формули (26), де R<sup>1</sup> визначено вище, а R<sup>2</sup> - -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph, можна отримувати з реакції сполук формули (27) сполукою формули (28), де X - груп придати для застосування у каталізованій паладієм (Pd-каталізован) реакції сполучення Хек-типу. Реакцію сполучення Хек-типу можна проводити, застосовуючи каталізатор на основі паладію. Придатні каталізatori охоплюють, але без обмеження, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub> та Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Крім того такі реакції можна проводити у присутності основи, як-то триетиламін, натрій ацетат, літій ацетат, калій ацетат, натрій карбонат, калій карбонат, або цезій карбонат. Ці реакції можна проводити у розчиннику, що не взаємодіє з потрібною хімічною реакцією. Крім того прийнятні розчинники охоплюють відомі фахівцям як сумісні з умовами реакцій та охоплюють алкілові естери та арилові естери, алкілові, гетероциклічні та арилові етери, вуглеводні, алкілові та арилові спирти, алкілові та арилові галогеновані сполуки, алкілові та арилові нітрили, алкілові та арилові кетони, аміді та апротонні гетероциклічні розчинники. Наприклад, придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, етилацетат, ізобутилацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат, метилізобутил-кетон, диметоксетан, діізопропіловий етер, хлорбензол, диметилформамід, диметилацетамід, пропіонітрил, бутіронітрил, трет-аміловий спирт, оцтову кислоту, діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, дифеніловий етер, N-метилпіролідінон, метилфеніловий етер, тетрагі-

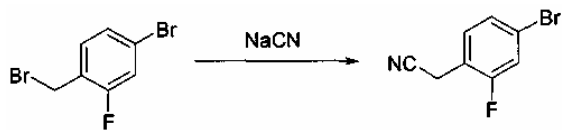
дрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, 1,4-діоксан, пентан, гексан, гептан, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол, н-бутанол, 2-бутанол, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, ацетонітрил, бензонітрил, ацетон, 2-бутанон, бензол, толуол, анізол, ксилоли та піридин, або будь-яку суміш вищенаведених розчинників. Далі, ці реакції можна проводити при температурі у межах приблизно 0°C-150°C, або у межах приблизно 25°C-150°C, або у межах приблизно 25°C-100°C, або у межах приблизно 45°C-100°C, або у межах приблизно 45°C-75°C. Наостаннє, у сполуках формули (28), X - група, що придатна для застосування у реакції Хек-типу. Придатні групи охоплюють хлорид, бромід, йодид та трифлат (-OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>).



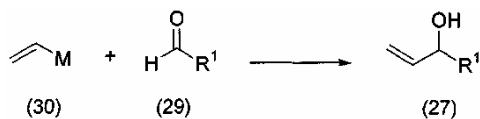
Сполуки формули (28) комерційно доступні або їх можна отримувати способами, відомими фахівцям. Наприклад, 2-(4-бром-2-флуорфеніл)-2-метилпропаннітрил, сполуку (28a) можна отримувати з (4-бром-2-флуорфеніл)ацетонітрилу, сполуки (28b), реакцією з алкілувальним засобом, метилтозилатом, наприклад, у присутності основи, натрій трет-бутоксиду, наприклад, як показано нижче.



Крім того (4-бром-2-флуорфеніл)ацетонітрил можна отримувати з 4-бром-1-(бромметил)-2-флуорбензолу реакцією з ціанідом, натрій ціанідом, наприклад, як показано нижче.



Сполуки формули (27), де R<sup>1</sup> визначено вище, можна отримувати реакцією сполуки формули (29), де R<sup>1</sup> визначено вище, та сполуки формули (30),

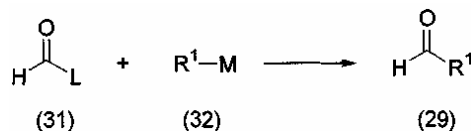


де M - придатний метал, як показано. У сполуках формули (30), M вибрано з придатного металу, як-то похідне магнію, як-то магній бромід, або літій. Ці реакції можна проводити в апротонному роз-

чиннику, як-то діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, або тетрагідрофуран. На додаток, ці реакції можна проводити при температурі у межах приблизно -78°C-50°C, або у межах приблизно -78°C-25°C, або у межах приблизно -78°C-0°C.

Сполуки формули (30), де M - придатний метал, комерційно доступні або їх можна отримувати способами, відомими фахівцям. Наприклад, сполуку формули (30), де M - -MgBr можна отримувати з вінілброміду та придатного магнієвого попередника, як-то металевого магнію або активованого магнію Ріка. Ці реакції можна проводити в апротонному розчиннику, як-то діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, або тетрагідрофуран, при температурі у межах приблизно 0°C-25°C. Сполуки формули (30), де M - Li можна отримувати з вінілгалогенідів, як-то вінілбромід або йодид та придатного алкіллітієвого реагенту, як-то бутіллітій або трет-бутиллітій. Ці реакції можна проводити в апротонному розчиннику, як-то діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, або тетрагідрофуран, при температурі у межах приблизно 0°C-25°C.

Сполуки формули (29), де R<sup>1</sup> визначено вище, комерційно доступні або їх можна отримувати реакцією сполуки формули (31), де L - придатна відщеплювана група, зі сполукою формули (32), R<sup>1</sup> визначено вище, а M - придатний метал. У сполуках формули (31), L - придатна відщеплювана група, як-то -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. У сполуках формули (32), M - придатний метал, як-то -MgBr або Li. Ці реакції можна проводити в апротонному розчиннику, як-то діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, або тетрагідрофуран, при температурі у межах приблизно 0°C-25°C.



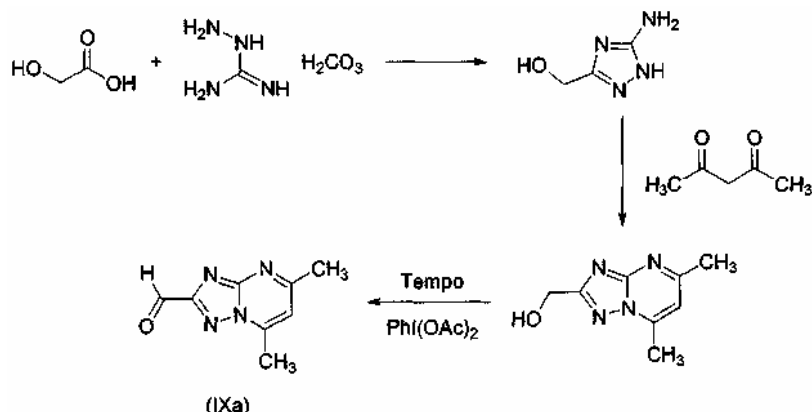
Сполуки формули (31) комерційно доступні або їх можна отримувати способами, відомими фахівцям.

Сполуки формули (32), де M - придатний метал комерційно доступні або їх можна отримувати способами, відомими фахівцям. Наприклад, сполуку формули (32), де M - -MgBr можна отримувати з вінілброміду та придатного магнієвого попередника, як-то металевого магнію або активованого магнію Ріка. Ці реакції можна проводити в апротонному розчиннику, як-то діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, або тетрагідрофуран, при температурі у межах приблизно 0°C-25°C. Сполуки формули (32), де M - Li можна отримувати з придатним галогенідом, як-то бромід або йодид та придатним алкіллітієвим реагентом, як-то бутіллітій або трет-бутиллітій. Ці реакції можна проводити в апротонному розчиннику, як-то діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, або тетрагідрофуран, при температурі у межах приблизно 0°C-25°C.

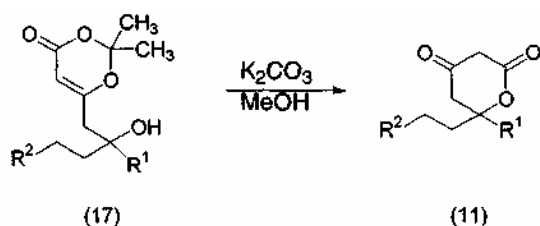
Сполуки формули (24), як-то (24a) нижче, комерційно доступні або їх можна отримувати, застосовуючи способи, відомі фахівцям. Наприклад,

сполуку формули (24a) отримували реакцією гліколевої кислоти з аміногуанідин гідрокарбонатом для отримання (5-аміно-1H-1,2,4-триазол-3-іл)метанолу. Продукт реагував з 2,4-пентандіоном для отримання (5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-

a]піримідин-2-іл)метанолу, котрий тоді окиснювали, застосовуючи 2,2,6,6-тетраметил-1-піперидинілокси та йодбензол діацетат для отримання 5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-карбальдегіду.

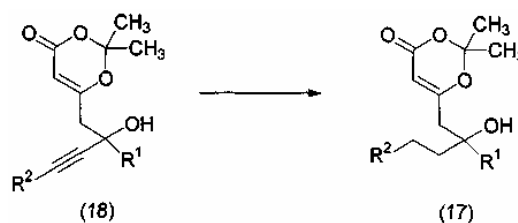


Сполуки формули (11), де  $R^1$  визначено вище, а  $R^2$ , як варіант, - заміщений  $C_6-C_{10}$  арилом або, як варіант, заміщений 4-10-членний гетероцикл, можна отримувати зі сполуки формули (17) реакцією з придатною основою у придатному розчиннику.



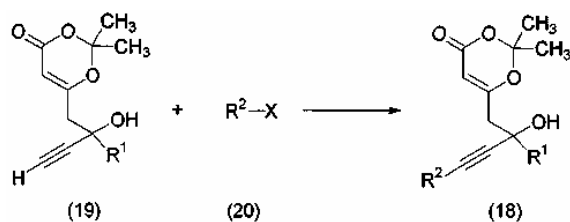
Такі реакції можна проводити, застосовуючи придатну основу у придатному розчиннику. Придатні основи охоплюють, але без обмеження, калій карбонат, натрій карбонат, калій гідрокарбонат, натрій гідрокарбонат, калій гідроксид та натрій гідроксид. Розчинники, що можна застосовувати, охоплюють, але без обмеження, метиловий спирт, етиловий спирт, ізо-пропіловий спирт, н-пропіловий спирт, ацетонітрил та ДМФ, або їх суміш. На додаток, вод можна застосовувати як розчинник, якщо необхідно. Ці реакції можна проводити при температурі приблизно  $0^\circ\text{C}$ - $150^\circ\text{C}$ . Конкретний вибір основи або комбінації основ, розчиннику або комбінації розчинників та температури реакції залежатиме від конкретного застосованого вихідного матеріалу, такі вибори відомі фахівцям та їх можна робити без зайвих експериментів.

Сполуки формули (17), де  $R^1$  визначено вище, а  $R^2$ , як варіант, - заміщений  $C_6-C_{10}$  арил або, як варіант, заміщений 4-10-членний гетероцикл, можна отримувати зі сполук формули (18) реакцією з відновником у присутності каталізатору.



Ці реакції звичайно проводять у присутності металевого каталізатору, як-то паладієвий каталізатор, відновнику, як-то водень, та у розчиннику. Крім того ці реакції можна проводити при температурі приблизно  $25^\circ\text{C}$ - $150^\circ\text{C}$ , залежно від субстрату, каталізатору, відновнику та розчиннику. Каталізатори, корисні у такій реакції охоплюють, але без обмеження, Pd на вугіллі (5мас% та 10мас%, наприклад), Pt на вугіллі (5мас% та 10мас%, наприклад), паладій гідроксид та нікель Рені. Придатні відновники, що можна застосовувати, охоплюють, але без обмеження, водень та амоній форміат. Коли водень застосовано як відновник, він є переважно у реакційній посудині під тиском принаймні одна атмосфера. Розчинники, що можна застосовувати, охоплюють, але без обмеження, протонні розчинники, як-то метиловий та етиловий спирт та апротонні розчинники, як-то ацетонітрил, ДМФ, етилацетат, ацетон, хлороформ та дихлорметан. Конкретний вибір каталізатору, відновнику, розчиннику та температури залежатиме від конкретного застосованого субстрату, і такі вибори відомі фахівцям та їх можна робити без зайвих експериментів.

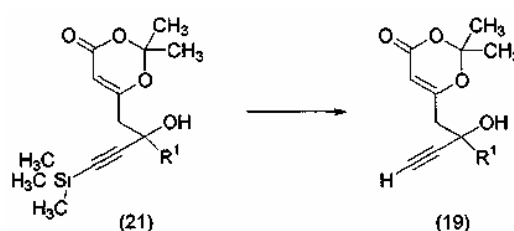
Сполуки формули (18), де  $R^1$  визначено вище, а  $R^2$ , як варіант, - заміщений  $C_6-C_{10}$  арил або, як варіант, заміщений 4-10-членний гетероцикл, можна отримувати зі сполук формули (19) реакцією зі сполукою формули (20), де  $R^2$ , як варіант, - заміщений  $C_6-C_{10}$  арил або, як варіант, заміщений 4-10-членний гетероцикл, а X - галоген (як-то бром або йод) або  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ , у присутності придатного каталізатору.



Ці реакції можна проводити, застосовуючи сполуку формули (19), сполуку формули (20), придатний каталізатор та придатну сполуку купруму (як-то купрум (I) йодид. Ці реакції також проводять у присутності основи, як-то діізопропіламін, у розчиннику, як-то диметилформамід (ДМФ). Ці реакції можна проводити при температурі від 25°C до 150°C, залежно від конкретних субстратів, каталізатору та розчинників. Придатні каталізатори охоплюють, але без обмеження,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{PdCl}_2$  та  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Придатні основи охоплюють, але без обмеження, триетиламін, діетиламін та діетилізопропіламін. Розчинники, що можна застосовувати, охоплюють, але без обмеження, ацетонітрил, диметилформамід (ДМФ), етилацетат, 1,2-дихлоретан та хлороформ. Конкретний вибір паладієвог каталізатору, основи, розчиннику та температури залежатиме від конкретних застосованих субстратів, і такі вибори відомі фахівцям та їх можна робити без зайвих експериментів.

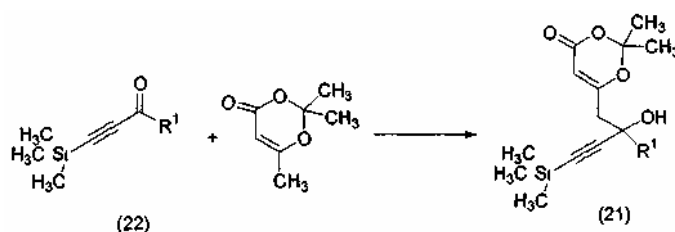
Сполуки формули (20), де  $\text{R}^2$ , як варіант, - заміщений  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арил або, як варіант, заміщений 4-10-членний гетероцикл, а  $\text{X}$  - галоген (як-то бром або йод) або  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ , комерційно доступні або їх можна отримувати, застосовуючи способи, відомі фахівцям.

Сполуки формули (19), де  $\text{R}^1$  визначено вище, можна отримувати зі сполук формули (21), де  $\text{R}^1$  визначено вище, з придатним реагентом або комбінацією реагентів, що відщеплюватимуть силіл у сполуці (21).



Придатні реагенти або комбінації реагентів, що відщеплюватимуть силіл у сполуці формули (21) охоплюють, але без обмеження, сильні основи, як-то натрій гідроксид та калій гідроксид та флуорид іон ( $\text{F}^-$ ). Придатні джерела флуориду охоплюють, але без обмеження, амоній флуорид, як-то тетрабутиламоній флуорид. Ці реакції можна проводити у розчиннику або суміші розчинників, що не взаємодіють з потрібною хімічною реакцією. Придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, етилацетат, ізобутилацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат, метил-ізобутил-кетон, диметоксетан, діізопропіловий етер, хлорбензол, диметилформамід, диметилацетамід, пропіонітрил, бутіронітрил, трет-аміловий спирт, оцтову кислоту, діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, дифеніловий етер, метилфеніловий етер, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, 1,4-діоксан, пентан, гексан, гептан, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол, н-бутанол, 2-бутанол, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, ацетонітрил, бензонітрил, ацетон, 2-бутанон, бензол, толуол, анізол, ксилоли та піридин, або будь-яку суміш вищенаведених розчинників. На додаток, можна застосовувати як співрозчинник воду, якщо це не впливає на потрібне перетворення. Нарешті, такі реакції можна проводити при температурі у межах приблизно 0°C-100°C, або у межах приблизно 0°C-75°C, або у межах приблизно 0°C-50°C, або у межах від 25°C-50°C. Конкретний вибір реагенту для зняття захисту або комбінації реагентів, розчиннику та температури відомі фахівцям та це можна робити без зайвих експериментів.

Сполуки формули (21), де  $\text{R}^1$  визначено вище, можна отримувати зі сполук формули (22), де  $\text{R}^1$  визначено вище, реакцією з 2,2,6-триметил-[1,3]-діоксин-4-оном.



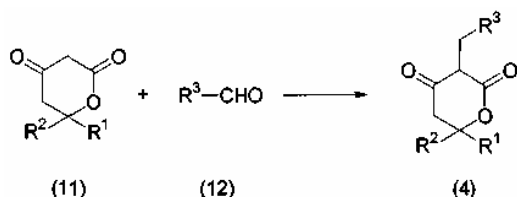
Ці реакції можна проводити у присутності основи, що депротонуватиме 2,2,6-триметил-[1,3]-діоксин-4-он. Придатні основи охоплюють, але без обмеження, літій діізопропіламід, трет-бутиллітій та н-бутиллітій. Основи, як-то літій діізопропіламід можна створювати на місці реакцією з діізопропіламіном та алкіллітієм, як-то трет-бутиллітій або н-бутиллітій, та можна застосовувати без виділення

або наступної очистки. Ці реакції можна також проводити у розчиннику, що не взаємодіє з потрібною хімічною реакцією. Придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, апротонні розчинники, як-то діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер та тетрагідрофуран. Наостаннє, ці реакції можна проводити при температурі у межах приблизно -78°C - кімнатна чи зовнішня температура,

або у межах приблизно  $-78^{\circ}\text{C}$ - $0^{\circ}\text{C}$ , або у межах приблизно  $-78^{\circ}\text{C}$  -  $-30^{\circ}\text{C}$ . Вибір певної основи, розчиннику та температури відомі фахівцям та так вибори можна робити без зайвих експериментів.

Сполуки формули (22), де  $\text{R}^1$  визначено вище, комерційно доступні або їх можна отримувати, застосовуючи способи, відомі фахівцям, як-то знайдені у Journal of Organic Chemistry, 1984, 4786-4800.

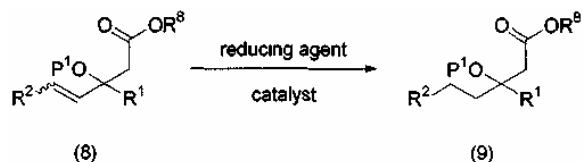
Сполуки формули (4) можна отримувати у стереоізомерично збагаченій формі реакцією сполуки формули (11), котра є стереоізомерично збагаченою сполукою формули (12).



Ці реакції загалом проводять у присутності відновнику, як-то джерела бору або водню у присутності придатного каталізатору. Придатні джерела бору охоплюють, але без обмеження, бор-триметиламіновий комплекс, бор-диметиламіновий комплекс, бор-трет-бутиламіновий комплекс та бор-піридиновий комплекс. Придатні каталізатори для застосування у присутності відновнику, як-то водню, охоплюють, але без обмеження, нікель Рені, паладій, родій та рутеній. Крім того такі реакції проводять у розчиннику або суміші розчинників, що не взаємодіють з потрібною хімічною реакцією. Крім того прийнятні розчинники охоплюють відомі фахівцям як сумісні з умовами реакцій та охоплюють алкілові естери та арилові естери, алкілові, гетероциклічні та арилові етери, вуглеводні, алкілові та арилові спирти, алкілові та арилові галогеновані сполуки, алкілові та арилові нітрили, алкілові та арилові кетони та апротонні гетероциклічні розчинники. Наприклад, придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, етилацетат, ізобутилацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат, метил-ізобутил-кетон, диметоксіетан, діізопропіловий етер, хлорбензол, диметилформамід, диметилацетамід, пропюнітрил, бутиронітрил, трет-аміловий спирт, оцтову кислоту, діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, дифеніловий етер, метилфеніловий етер, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, 1,4-діоксан, пентан, гексан, гептан, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол, н-бутанол, 2-бутанол, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, ацетонітрил, бензонітрил, бензол, толуол, анізол, ксилоли та піридин, або будь-яку суміш вищенаведених розчинників. На додаток, можна застосовувати як співрозчинник воду, якщо це не впливає на потрібне перетворення. Нарешті, такі реакції можна проводити при температурі у межах приблизно  $0^{\circ}\text{C}$ - $75^{\circ}\text{C}$ , переважно у межах приблизно  $0^{\circ}\text{C}$ - $32^{\circ}\text{C}$ , найперважно при кімнатній чи зовнішній температурі. Вибір певного відновнику, розчиннику та температури залежатиме від кількох факторів, охоплюючи, але без обмеження, природу певного реагенту та функціональних груп,

присутніх у такому реагенті. Такі вибори відомі фахівцям та їх можна робити без зайвих експериментів

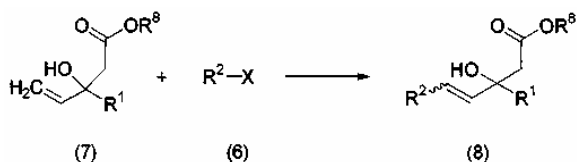
Сполуки формули (9), де  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^8$  визначені вище, можна отримувати зі сполук формули (8), де  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  та  $\text{R}^8$  визначені вище, відновником у присутності каталізатору.



Придатні відновники для цієї реакції є тими, що здатні переносити водень ( $\text{H}_2$ ) до алкену для отримання потрібн алкану, сполуки (9). Придатні відновники охоплюють, але без обмеження водень, мурашину кислоту та формиати, як-то амоній формиат. Коли водень застосовано як відновник, реакційна посудина звичайно містить водень під тиском. Придатні каталізатори для цієї реакції охоплюють здатний до відновлення алкен у сполуці (8) для отримання алкану (9) у присутності придатних відновників, описаних вище. Придатні каталізатори охоплюють, але без обмеження, Pd (0), Pt (0) та Ni (0). Ці каталізатори можна отримувати на місці з придатних прекаталізаторів, що можуть бути більш стабільними. Придатні прекаталізатори охоплюють, але без обмеження, паладій на вугіллі (5мас% та 10мас%, наприклад),  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{PtCl}_2$ ,  $\text{Pt}(\text{OH})_2$  та нікель Рені. Крім того ці реакції можна проводити у розчиннику або суміші розчинників, що не взаємодіють з потрібною хімічною реакцією. Придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, алкілові естери та арилові естери, алкілові, гетероциклічні та арилові етери, вуглеводні, алкілові та арилові спирти, алкілові та арилові галогеновані сполуки, алкілові та арилові нітрили, алкілові та арилові кетони та апротонні гетероциклічні розчинники. Наприклад, придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, етилацетат, ізобутилацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат, метил-ізобутил-кетон, диметоксіетан, діізопропіловий етер, хлорбензол, диметилформамід, диметилацетамід, пропюнітрил, бутиронітрил, трет-аміловий спирт, оцтову кислоту, діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, дифеніловий етер, метилфеніловий етер, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, 1,4-діоксан, пентан, гексан, гептан, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол, н-бутанол, 2-бутанол, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, ацетонітрил, бензонітрил, ацетон, 2-бутанон, бензол, толуол, анізол, ксилоли та піридин, або будь-яку суміш вищенаведених розчинників. На додаток, можна застосовувати як співрозчинник воду, якщо це не впливає на потрібне перетворення. Нарешті, такі реакції можна проводити при температурі у межах приблизно  $0^{\circ}\text{C}$ - $100^{\circ}\text{C}$ , або у межах приблизно  $0^{\circ}\text{C}$ - $75^{\circ}\text{C}$ , або у межах приблизно  $0^{\circ}\text{C}$ - $50^{\circ}\text{C}$ , або у межах від  $25^{\circ}\text{C}$ - $50^{\circ}\text{C}$ . Вибір певного відновнику, каталізатору, розчиннику та температури залежатиме від ряду факторів охоплюючи, але без

обмеження, природу реагентів та присутність або відсутність інших функціональних груп. Такі вибори відомі фахівцям та їх можна робити без зайвих експериментів.

Сполуки формули (8), де  $R^1$ ,  $R^2$  та  $R^8$  визначені вище, можна отримувати зі сполук формули (7), де  $R^1$  та  $R^8$  визначені вище, реакцією зі сполукою формули (6), де  $X$  - галоген або  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ , а  $R^2$  визначено вище, у присутності придатного каталізатору.

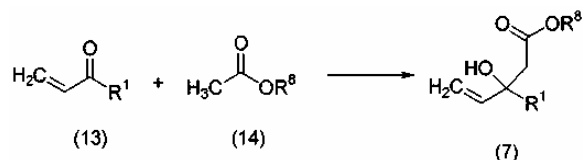


Ці реакції можна проводити у присутності каталізатору, що є хімічно та каталітично підходящим для проведення так званої реакції Хек-типу. Придатні каталізатори охоплюють різновиди  $\text{Pd}(\text{O})$ , зв'язані або незв'язані з прийнятим числом лігандів. Так каталізатори можна створювати на місці з придатного прекаталізатору у присутності прийнятного ліганду. Придатні прекаталізатори охоплюють, але без обмеження,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  та  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Кількість каталізатору або прекаталізатору, застосованого у цих реакціях залежатиме від конкретних субстратів реакції, температур, при котрій реакцію проводять, та розчиннику, у котрому реакцію проводять. Завантаження каталізатору може бути у межах приблизно 0,01 мол% (на основі кількості сполуки (7) або (6)) - 99 мол%, або у межах приблизно 0,01 мол%-50 мол%, або у межах приблизно 0,01 мол%-25 мол%, або у межах приблизно 0,01 мол%-10 мол%, або у межах приблизно 0,01 мол%-5 мол%. Ці реакції можна також проводити у присутності основи. Придатні основи охоплюють, але без обмеження, органічні основи, як-то триетиламін та натрій ацетат, та неорганічні основи, як-то натрій карбонат, натрій гідрокарбонат, калій карбонат, калій гідрокарбонат та цезій карбонат. Ці реакції можна проводити у розчиннику, що не взаємодіє з потрібною хімічною реакцією. Придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, етилацетат, ізобутилацетат, н-бутилацетат, метил-ізобутил-кетон, диметоксіетан, діізопропіловий етер, хлорбензол, диметилформамід, диметилацетамід, пропіонітрил, бутіронітрил, трет-аміловий спирт, оцтову кислоту, діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, дифеніловий етер, метилфеніловий етер, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, 1,4-діоксан, пентан, гексан, гептан, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол, н-бутанол, 2-бутанол, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, ацетонітрил, бензонітрил, ацетон, 2-бутанон, бензол, толуол, анізол, ксилоли, 1-метил-2-піролідинон та піридин, або будь-яку суміш вищенаведених розчинників. На додаток, можна застосовувати як співрозчинник воду, якщо це не впливає на потрібне перетворення. Нарешті, ці реакції можна проводити при температурі у межах приблизно  $0^\circ\text{C}$ - $150^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $25^\circ\text{C}$ - $150^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $25^\circ\text{C}$ - $100^\circ\text{C}$ .

Конкретний вибір каталізатору, основ, розчинник та температур є у рамках відомого фахівцям та це можна робити без зайвих експериментів.

Сполуки формули (6), де  $X$  - галоген або  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ , а  $R^2$  визначено вище, комерційно доступні або їх можна отримувати способами, відомими фахівцям.

Сполуки формули (7), де  $R^1$  та  $R^8$  визначені вище, можна отримувати зі сполук формули (13), де  $R^1$  визначено вище, реакцією зі сполукою формули (14), де  $R^8$  -  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкіл.



Ці реакції можна проводити у присутності відповідної основної сполуки, що здатна до депротонування сполуки формули (14). Придатні основи охоплюють, але без обмеження, літій гексаметилдисилазид ( $\text{LiHMDS}$ ) та літій діізопропіламід ( $\text{LDA}$ ). Крім того ці реакції можна проводити у присутності розчиннику, що не взаємодіє з потрібною хімічною реакцією. Придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, диметоксіетан, діізопропіловий етер, хлорбензол, діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, дифеніловий етер, метилфеніловий етер, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, 1,4-діоксан, пентан, гексан, гептан, бензол, толуол, анізол, ксилоли та піридин, або будь-яку суміш вищенаведених розчинників. Наостаннє, ці реакції можна проводити при температурі у межах приблизно  $-78^\circ\text{C}$ - $25^\circ\text{C}$ , або у межах приблизно  $-78^\circ\text{C}$ - $0^\circ\text{C}$ . Конкретний вибір основи, розчиннику та температуру відомий фахівцям та це можна робити без зайвих експериментів.

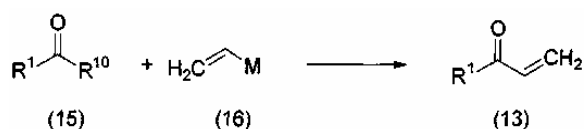
Сполуки формули (7), де  $R^1$  визначено вище, а  $R^8$  - гідроген, можна отримувати у стереоізомерично збагаченій формі з рацемічної або скалемічної сполуки формули (7), де  $R^1$  визначено вище, а  $R^8$  - гідроген: а) реакцією з хіральною нерацемічною основою для отримання суміші діастереомерних солей; б) відділенням діастереомерних солей одна від одної; та 3) перетворенням у сполуку формули (7) реакцією з придатною кислотою. Придатні хіральні, нерацемічні основи охоплюють хіральні нерацемічні аміни. Корисні хіральні нерацемічні аміни охоплюють, але без обмеження, (S)-1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтиламін, (R)-1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтиламін, (S)-(-)-1-(2-нафтил)етиламін, (R)-(-)-1-(2-нафтил)етиламін, (1R,2S)-(-)-норфедрин, (1S,2R)-(-)-норфедрин. Ці реакції можна проводити у розчиннику, що не взаємодіє з потрібною хімічною реакцією. Придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, етилацетат, ізобутилацетат, н-бутилацетат, метил-ізобутил-кетон, диметоксіетан, діізопропіловий етер, хлорбензол, диметилформамід, диметилацетамід, пропіонітрил, бутіронітрил, трет-аміловий спирт, оцтову кислоту, діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, дифеніловий етер, метилфеніловий етер, тетрагідрофуран, 2-

метилтетрагідрофуран, 1,4-діоксан, пентан, гексан, гептан, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол, н-бутанол, 2-бутанол, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, ацетонітрил, бензонітрил, ацетон, 2-бутанон, бензол, толуол, анізол, ксилоли та піридин, або будь-яку суміш вищенаведених розчинників. На додаток, можна застосовувати як співрозчинник воду, якщо це не впливає на потрібне перетворення. Нарешті, ці реакції можна проводити при температурі у межах приблизно 0°C-150°C, або у межах приблизно 25°C-150°C, або у межах приблизно 25°C-100°C, або при зовнішній температурі. Розчинник може бути вибраним так, щоб одна з діастереомерних солей була помітно розчинною у розчиннику, а інша діастереомерна сіль не була помітно розчинною у розчиннику. Таку відмінність у розчинностях можна застосовувати для здійснення розділення діастереомерних солей одна від одної осадженням одної з діастереомерних солей у стереоізомерично збагаченій формі. Після осадження по суті одної діастереомерної солі, стереоізомерну чистоту солі можна далі збільшувати повторюваною перекристалізацією з прийнятного розчиннику або суміш розчинників. Перетворення стереоізомерично збагаченої діастереомерної солі можна проводити реакцією солі з придатною кислотою. Придатні кислоти охоплюють, але без обмеження неорганічні кислоти (як-то хлоридна, бромідна, йодидна, сульфатна, нітратна та фосфатна) та органічні кислоти (як-то оцтова, мурашина та лимонна).

Альтернативно, сполуку формули 7, де R<sup>1</sup> визначено вище, а R<sup>8</sup> - гідроген, можна отримувати у стереоізомерично збагаченій формі реакцією з хіральним, нерацемічним спиртом, для отримання суміші діастереомерних естерів. Діастереомерні естери можна отримувати реакцією сполуки формули (7) з потрібним спиртом у присутності придатного активатора або суміші активаторів. Придатні активатори охоплюють, але без обмеження, карбодііміди (як-то діетилкарбодіімід), діетилдіазодикарбоксилат, тіонілхлорид, фосген та трифосген. Реакцію потрібного хіального нерацемічного спирту з активованою сполукою формули (7) можна проводити у присутності придатної основи. Придатні основи охоплюють, але без обмеження, органічні основи, як-то триетиламін, діетилізопропіламін, піридин та 4,4-N,N-диметиламінопіридин. Після отримання діастереомерний естер сполуки формули (7) можна відділяти одна від одної, застосовуючи способи, відомі фахівцям, охоплюючи, але без обмеження, хроматографію та фракційну кристалізацію. Вибір придатного хіального нерацемічного спирту та умов для розділення суміші діастереомерних естерів відомі фахівцям та це можна робити без зайвих експериментів.

Сполуки формули (14) комерційно доступні або їх можна отримувати, застосовуючи способи, відомі фахівцям.

Сполуки формули (13), де R<sup>1</sup> визначено вище, можна отримувати зі сполук формули (15), де R<sup>1</sup> визначено вище, а R<sup>10</sup> - придатна відщеплювана група, зі сполукою формули (16), де M - група, здатна переносити вінілові сполуки (16) у сполуку формули (15).



Ці реакції можна проводити зі сполукою формули (16), де M - похідне магнію, як-то магній хлорид або магній бромід, зі сполукою формули (15), де R<sup>10</sup> - група -N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>. Ці реакції можна проводити в апротонному розчиннику, що не взаємодіє з потрібною хімічною реакцією. Придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, діетиловий етер, трет-бутил-метиловий етер, діізопропіловий етер та тетрагідрофуран. Крім того такі реакції можна проводити при температурі у межах приблизно -78°C-25°C, або у межах приблизно -78°C-0°C. Вибір певного розчинника та температур відомі фахівцям та це можна робити без зайвих експериментів.

Альтернативно, сполуки формули (13) можна отримувати реакцією сполук формули (15), де R<sup>1</sup> визначено вище, а R<sup>10</sup> - придатна відщеплювана група, як-то хлорид, реакцією зі сполукою формули (16), де M - придати груп, як-то -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Сполук формули (15), де R<sup>10</sup> - придатна відщеплювана група, як-то хлор, можна отримувати зі сполук формули (15), де R<sup>10</sup> - -OH реакцією з активатором. Придатні активатори охоплюють, але без обмеження, оксалілхлорид, тіонілхлорид, фосген та трифосген. Ці реакції можна проводити у розчиннику, що не взаємодіє з потрібною хімічною реакцією. Придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, апротонні розчинники, як-то дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан та N,N-диметилформамід (ДМФ). Реакцію сполуки формули (15), де R<sup>10</sup> - придатна відщеплювана група, як-то хлор, сполукою формули (16), де M - придатна група, як-то -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, можна проводити у розчиннику, що не взаємодіє з потрібною хімічною реакцією. Придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, апротонні розчинники, як-то дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан та N,N-диметилформамід (ДМФ). Крім того такі реакції можна проводити у присутності кислоти Люїса для допомоги у заміщенні відщеплюваної групи вінілом. Придатні кислоти Люїса охоплюють, але без обмеження, алюміній хлорид, станум (IV) хлорид, станум (II) хлорид та титан тетрахлорид. Кількість певної потрібної кислоти Люїса мож варіювати приблизно 1мол%-125мол% (на основі на реакційного партнера вінілсилану) та залежатиме від природи застосованої кислоти Люїса, природи реакційних партнерів, застосованого розчиннику та температури, при котрій проводять реакцію. Нарешті, ці реакції можна проводити при температурі у межах приблизно -78°C-100°C, або у межах приблизно -78°C-25°C, або переважно у межах приблизно -78°C-0°C.

Сполуки формули (15), де R<sup>10</sup> - група -N(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, можна отримувати зі сполук формули (15), де R<sup>10</sup> - придатна відщеплювана група, як-то -Cl, реакцією N,O-диметилгідроксиламіну. Ці реакції проводять у присутності придатної основи. Придатні основи охоплюють, але без обмеження,

органічні основи (як-то триетиламін, піридин та N,N-4-диметиламінопіридин) та неорганічні основи (як-то натрій карбонат, натрій гідрокарбонат, калій карбонат, калій гідрокарбонат та цезій карбонат). Крім того ці реакції можна проводити у розчиннику, що не взаємодіє з потрібною хімічною реакцією. Придатні розчинники охоплюють, але без обмеження, етилацетат, ізобутилацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат, метил-ізобутил-кетон, диметоксіетан, діізопропіловий етер, хлорбензол, диметилформамід, диметилацетамід, пропіонітрил, бутиронітрил, оцтову кислоту, діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, дифеніловий етер, метилфеніловий етер, тетрагідрофуран, 2-метилтетрагідрофуран, 1,4-діоксан, пентан, гексан, гептан, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, ацетонітрил, бензонітрил, ацетон, 2-бутанон, бензол, толуол, анізол, ксилоли та піридин, або будь-яку суміш вищенаведених розчинників. На додаток, можна застосовувати як співрозчинник воду, якщо це не впливає на потрібне перетворення.

Сполуки формули (15), де  $R^{10}$  - -ОН комерційно доступні або їх можна отримувати способами, відомими фахівцям.

Сполуки формули (16), де M - похідне магнію, як-то -MgBr або -MgCl, комерційно доступні або їх можна отримувати зі сполук формули (16), де M - галоген, переважно бром або йод, реакцією з придатним магнієвим реагентом. Придатні магнієві реагенти охоплюють, але без обмеження, магній (0) та магній Ріка. Ці реагенти звичайно утворюють на місці у реакційній суміші та застосовують без виділення або наступної очистки.

Сполуки формули (16), де M - -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> комерційно доступні або їх можна отримувати зі сполуки формули (16), з похідними магнію, як-то -MgBr або -MgCl реакцією з XSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, де X - хлор, бром, або йод. Ці сполуки звичайно утворюють на місці у реакційній суміші та застосовують без очистки або виділення.

Наступні приклади ілюструють конкретні втілення заявленого винаходу і не обмежують його рамок.

Якщо не вказане інше, усі числа, що виражають кількості інгредієнтів, властивості, як-то молекулярна маса, умови реакцій тощо, застосовані в описі та формулі винаходу зрозумілі як приблизні. Відповідно, якщо не вказане інше, числові параметри в описі та формулі винаходу є адекватними і можуть варіювати залежно від потрібних властивостей.

#### Приклади

Різні вихідні матеріали та інш реагенти отримували від комерційних постачальників, як-то Aldrich Chemical Company чи Lancaster Synthesis Ltd., та, застосовували без очистки, якщо не вказане інше.

Реакції проводили під позитивним тиском азоту, аргону або з осушувальним патроном, при зовнішній температурі (якщо не вказане інше), у безводних розчинниках. Аналітичну тонко-шарову

хроматографію проводили на силікагелі на скляних планшетах 60°F 254 (Analtech (0,25мм)) та елювали при прийнятних об'ємних співвідношеннях розчинників. Реакційні суміші аналізували високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) або тонко-шаровою хроматографією (ТШХ) для визначення витрати вихідного матеріалу. ТШХ-планшети візуалізували УФ, протравленням фосфомолібдатною кислотою або йодом.

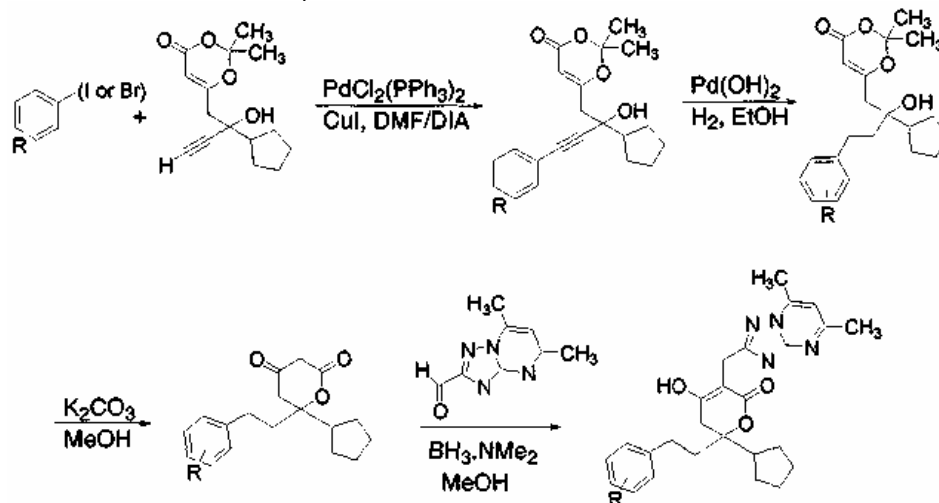
<sup>1</sup>H-ЯМР-спектри реєстрували на спектрометрі Bruker при 300МГц або 400МГц, а <sup>13</sup>C-ЯМР-спектри реєстрували при 75МГц. ЯМР-спектри отримують у розчинах DMSO-d<sub>6</sub> або CDCl<sub>3</sub> (у млн<sup>-1</sup>), застосовуючи хлороформ як внутрішній стандарт (7,25млн<sup>-1</sup> та 77,00млн<sup>-1</sup>) або DMSO-d<sub>6</sub> (2,50млн<sup>-1</sup> та 39,52млн<sup>-1</sup>). Інші ЯМР-розчинники застосовували за потребою. Мультиплетність піків представлено так: s=синглет, d=дублет, t=триплет, m=мультиплет, br=широкий, dd=дублет дублетів, dt=дублет триплетів. Константи сполучення представлено у Герцах.

Інфрачервоні спектри реєстрували на спектрометрі Perkin-Elmer FT-IR як нерозбавлені масла, як таблетки KBr, або як розчини у CDCl<sub>3</sub>, їх представлено у хвильових числах (см<sup>-1</sup>). Мас-спектри отримували, застосовуючи РХ/МС або ХІАТ. Усі точки плавлення нескоректовані.

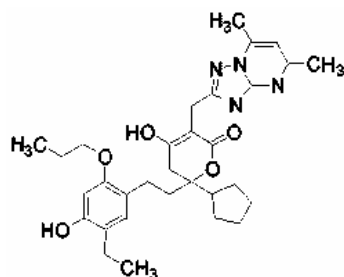
Усі кінцеві продукти мали більше, ніж 95% чистоти (ВЕРХ при довжинах хвиль 220нм та 254нм).

У наступних прикладах та отриманнях, "Et" означає етил, "Ac" означає ацетил, "Me" означає метил, "Ph" означає феніл, "(PhO)<sub>2</sub>POCl" означає хлордифенілфосфат, "HCl" означає хлоридну кислоту, "EtOAc" означає етилацетат, "Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>" означає натрій карбонат, "NaOH" означає натрій гідроксид, "NaCl" означає натрій хлорид, "NEt<sub>3</sub>" означає триетиламін, "THF" означає тетрагідрофуран, "DIK" означає діізопропілкарбодіімід, "HOBT" означає гідроксибензотриазол, "H<sub>2</sub>O" означає воду, "NaHCO<sub>3</sub>" означає натрій гідрокарбонат, "K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>" означає калій карбонат, "MeOH" означає метанол, "i-PrOAc" означає ізопропілацетат, "MgSO<sub>4</sub>" означає магній сульфат, "DMSO" означає диметилсульфоксид, "AcCl" означає ацетилхлорид, "CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>" означає метиленхлорид, "MTBE" означає метил-трет-бутиловий етер, "DMF" означає диметилформамід, "SOCl<sub>2</sub>" означає тіонілхлорид, "H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>" означає фосфатну кислоту, "CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H" означає метансульфонову кислоту, "Ac<sub>2</sub>O" означає оцтовий ангідрид, "CH<sub>3</sub>CN" означає ацетонітрил, "KOH" означає калій гідроксид, "CDI" означає карбонілдіімідазол, "DABCO" означає 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октан, "IPE" означає ізопропіловий етер, "MTBE" означає метил-трет-бутиловий етер, "Et<sub>2</sub>O" означає діетиловий етер, "Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>" означає натрій сульфат, "NBS" означає N-бромсукцинімід, "TEA" означає триетиламін, "DXM" означає дихлорметан, "TBAB" означає тетрабутиламоній бромід, "HMPA" означає гексаметилфосфорамід, "NMP" означає 1-метил-2-піролідинон, "DMAC" означає N,N-диметилацетамід.

Схема 1: Шлях Сонагашира

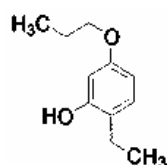


Приклад А(1): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропоксифеніл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



5,7-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегід (0,24г, 1,4ммол, з етапу 8 нижче) додавали до розчину 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону (0,45г, 1,2ммол, з етапу 5 нижче) у MeOH (15мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин та тоді обробляли бор-диметиламіновим комплексом (100мг, 1,7ммол). Через 15 годин реакційну суміш фільтрували через слечене скло, промиваючи MeOH. Фільтрат концентрували до жовтого масла. Очистка препаративною ВЕРХ дала продукт як білий порошок (230мг, 36%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,84 (t, J=7,3Гц, 3H), 0,92 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,32-1,69 (m, 10H), 1,82 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,28-2,47 (m, 11H), 2,49 (d, J=17,5Гц, 1H), 2,67(d, J=17,5Гц, 1H), 3,61-3,73 (m, 4H), 6,26 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,72 (s, 1H). Аналіз: розраховано для C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 67,86;H, 7,25; N, 10,21. Знайдено. C, 67,69;H, 7,40; N, 10,04.

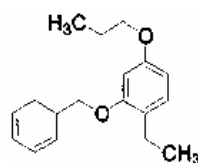
Етап 1: 2-Етил-5-пропокси-фенол



Калій карбонат (54г, 0,39мол) а потім 1-йодпропан (11,5мл, 0,12мол) додавали до розчину 2',4'-дигідроксіацетофенону (20г, 0,13мол) у ДМФ (150мл). Суміш перемішували протягом 5 годин та тоді розподіляли між H<sub>2</sub>O та EtOAc. Органічний шар промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub>, розсоллом, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували до прозорого масла (21,1г, 91%).

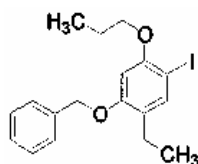
Масло розчиняли у MeOH (100мл), обробляли 10мас.% Pd/C (6г, тип Degussa) та перемішували під воднем протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар бромліпериту, промиваючи EtOAc. Фільтрат концентрували та очищали флеш-колонковою хроматографією (0% до 20% EtOAc у гексанах), отримуючи оранжевого масла (15г, 93%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,01 (t, J=7,3Гц, 3H), 1,20 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,78 (m, 2H), 2,56 (q, J=7,6Гц, 2H), 3,86 (t, J=6,8Гц, 2H), 4,90 (s, 1H), 6,37 (d, J=2,5Гц, 1H), 6,44 (dd, J=8,1, 2,5Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,3Гц, 1H).

Етап 2: 2-Бензилокси-1-етил-4-пропокси-бензол



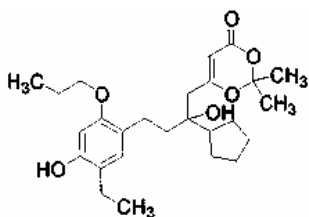
Калій карбонат (17,8г, 0,13мол) а потім бензилобромід (5,12мл, 42,9ммол) додавали до розчину 2-етил-5-пропокси-фенолу (7,74г, 42,9ммол) у ДМФ (60мл). Суміш перемішували при 45°C протягом 15 годин та тоді розподіляли між H<sub>2</sub>O та EtOAc. Органічний шар промивали 1Н HCl, розсоллом, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували до коричневого масла. Очистка флеш-колонковою хроматографією (0% до 20% EtOAc у гексанах) дала продукт як прозоре масло (6,1г, 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,02 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,19 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,78 (q, J=7,6Гц, 2H), 2,63 (q, J=7,6Гц, 2H), 3,88 (t, J=6,6Гц, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,44 (dd, J=8,1, 2,3Гц, 1H), 6,51 (dd, J=2,3Гц, 1H), 7,05 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,44 (m, 2H).

Етап 3: 1-Бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензол



Розчин йоду (2,82г, 11,1ммол) у  $\text{CHCl}_3$  (80мл) додавали краплями при перемішуванні до суміші 2-бензилокси-1-етил-4-пропокси-бензолу (3г, 11,1ммол), аргентум трифлуорацетату (2,45г, 11,1ммол) у  $\text{CHCl}_3$  (20мл). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували протягом 1 годин. Суміш фільтрували через шар броунмилериту, промиваючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Фільтрат промивали насиченим  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до блідо-жовтого твердого продукту (4,04г, 92%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,07 (t,  $J=7,3\text{Гц}$ , 3H), 1,17 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,81 (m, 2H), 2,59 (q,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 3,90 (t,  $J=6,3\text{Гц}$ , 2H), 5,05 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,31-7,45 (m, 5H), 7,49 (s, 1H).

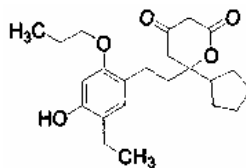
Етап 4: 6-[2-Циклопентил-4-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-2-гідрокси-бутил]-2,2-диметил-[1,3]діоксин-4-он



Суміш 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу (4,0г, 10,1ммол), 6-(2-циклопентил-2-гідроксибут-3-ініл)-2,2-диметил-4Н-1,3-діоксин-4-ону (2,42г, 19,2ммол, з етапу 11 нижче),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,26г, 4мол%) та  $\text{CuI}$  (53мг, 3мол%) у діізопропіламіні (12мл) та ДМФ (12мл) гріли при  $90^\circ\text{C}$  протягом 90 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розподіляли між 1Н  $\text{HCl}$  та  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар промивали розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до чорного масла. Флеш-колонкова хроматографія (0% до 40%  $\text{EtOAc}$  у гексанах) дала коричневе масло.

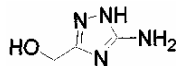
Масло розчиняли у  $\text{EtOH}$  (30мл) та обробляли  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (1г, 20мас.%, тип Degussa). Суміш перемішували під воднем протягом 4 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар броунмилериту, промиваючи  $\text{EtOAc}$ . Фільтрат концентрували до оранжевого масла та очищали флеш-колонковою хроматографією, отримуючи продукт як жовтий твердий матеріал (0,83г, 18%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,03 (t,  $J=7,3\text{Гц}$ , 3H), 1,20 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,38-1,86 (br m, 19H), 2,10 (m, 1H), 2,44-2,65 (m, 6H), 3,87 (t,  $J=6,6\text{Гц}$ , 2H), 4,60 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,83 (s, 1H).

Етап 5: 6-Циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон



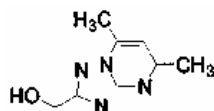
6-[2-Циклопентил-4-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-2-гідрокси-бутил]-2,2-диметил-[1,3]діоксин-4-он (0,8г, 1,8ммол) розчиняли у метанолі (15мл), обробляли калій карбонатом (0,74г, 5,4ммол) та гріли при  $45^\circ\text{C}$  під азотом протягом 90 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між  $\text{H}_2\text{O}$  та ІПЕ. Водний шар підкислювали 1Н  $\text{HCl}$  та екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічні шари промивали розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували, отримуючи продукт як жовту піну (0,5г, 72% виходу).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,02 (t,  $J=7,3\text{Гц}$ , 3H), 1,19 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,41-1,87 (br m, 11H), 1,95 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,49-2,80 (m, 6H), 3,41 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,80 (s, 1H).

Етап 6: (5-Аміно-1Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-метанол



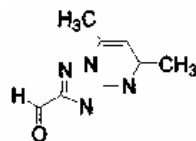
Розчин гліколевої кислоти (70% у воді, 70мл, 805ммол) обережно додавали до аміногуанідин гідрокарбонату (55,12г, 405ммол). Після припинення спінення додавали концентровану нітратну кислоту (0,5мл) та реакційну суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 40 годин. Реакційну суміш охолоджували до  $5^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин та тверді продукти фільтрували. Тверді продукти тоді розтирали з  $\text{EtOH}$  протягом 1 години. Продукт тоді фільтрували та сушили під азотом (40,36г, 52% виходу). МС (ІРЕ): 115 (M+H).

Етап 7: (5,7-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)-метанол



До кашки (5-аміно-1Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-метанолу (9,5г, 50ммол) з етапу 6 вище у оцтов кислот (200мл) додавали 2,4-пентандіон (5,13мл, 50ммол). Суміш гріли до кипіння під зворотним холодильником протягом 4 годин та тоді охолоджували до кімнатної температури. Продукт виділяли видаленням розчинника роторним випарюванням (8,5г, 95% виходу). МС (ІРЕ): 179 (M+H).

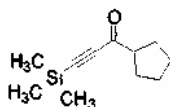
Етап 8: 5,7-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-карбальдегід



Кашку 5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)-метанолу (0,3г, 1,7ммол) з етапу

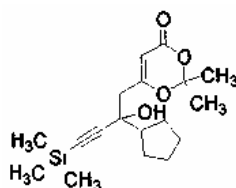
7 вище та IBX (1,4г, 5,0ммол) у 1,2-дихлоретан (22мл) перемішували при 80°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 100мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Після видалення твердих продуктів фільтруванням розчинник видаляли роторним випарюванням, отримуючи жовтий твердий продукт. Твердий продукт очищали флеш-хроматографією, отримуючи потрібний продукт (229мг, 77% виходу). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,72 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 6,96 (s, 1H), 10,24 (s, 1H).

Етап 9: 1-Циклопентил-3-(триметилсиліл)проп-2-ін-1-он



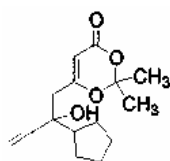
Заголовну сполуку отримували як описано у наступному посиланні: Journal of Organic Chemistry 1984, 106, 4786-4800. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,24 (s, 9H), 1,63 (m, 4H), 1,90 (m, 4H), 2,92 (пентет, 1H, J=7,6Гц).

Етап 10: 6-[2-Циклопентил-2-гідрокси-4-(триметилсиліл)бут-3-ін-1-іл]-2,2-диметил-4Н-1,3-діоксин-4-он



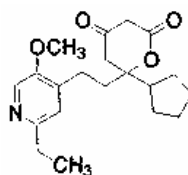
Розчин діізопропіламіну (3,85мл, 27,5ммол) у ТГФ (100мл) охолоджували до -78°C і додавали краплями BuLi (11мл, 27,5ммол, 2,5М у гексанах) протягом 10 хвилин. Після перемішування при цій температурі протягом 5 хвилин суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 5 хвилин, тоді охолоджували знов до -78°C, де додавали краплями протягом 5 хвилин 2,2,6-триметил-[1,3]діоксин-4-он (3,6мл, 27,5ммол), тоді перемішували ще 30 хвилин при -78°C. До цього розчину додавали 1-циклопентил-3-(триметилсиліл)проп-2-ін-1-он (4,85г, 25ммол, з етапу 9) протягом 5 хвилин. Утворену суміш перемішували при -78°C протягом 1 години, тоді повільно нагрівали до -30°C та гасили 0,5Н лимонною кислотою. Суміш розбавляли етером, промивали 1Н NaHCO<sub>3</sub>, розсоллом, сушили MgSO<sub>4</sub> та концентрували, отримуючи сирий продукт (9,4г), забруднений непрореагувавшим 2,2,6-триметил-[1,3]діоксин-4-оном. ІЕР-МС (M+Na<sup>+</sup>): 359,1.

Етап 11: 6-(2-Циклопентил-2-гідроксибут-3-ініл)-2,2-диметил-4Н-1,3-діоксин-4-он



Розчин сирого 6-[2-циклопентил-2-гідрокси-4-(триметилсиліл)бут-3-ін-1-іл]-2,2-диметил-4Н-1,3-діоксин-4-ону (25ммол), цезій флуорид (7,6г, 50ммол) у MeOH (75мл) перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли та залишок розбавляли EtOAc, промивали 0,5Н лимонної кислоти, 1Н NaHCO<sub>3</sub>, розсоллом, сушили MgSO<sub>4</sub> та концентрували. Очистка флеш-колунковою хроматографією (20% до 30% EtOAc у гексанах) дала продукт (3,6г, 54%). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45-1,80 (m, 8H), 1,72 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 2,13-2,18 (m, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,58 (s, 2H), 5,43 (s, 1H).

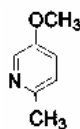
Приклад А(2): 6-Циклопентил-6-[2-(2-етил-5-метоксипіридин-4-іл)етил]дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон



6-[2-Циклопентил-4-(2-етил-5-метокси-піридин-4-іл)-2-гідрокси-бут-3-ініл]-2,2-диметил-[1,3]діоксин-4-он (1,6г, 4ммол, з етапу 6 нижче) розчиняли у EtOH (15мл) та обробляли Pd(OH)<sub>2</sub> (0,5г, 20мас.% тип Degussa). Суміш перемішували під воднем протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар броунмілериту, промиваючи EtOAc. Фільтрат концентрували до блідо-жовтого твердого продукту.

Твердий продукт розчиняли у метанолі (10мл), обробляли калій карбонатом (1,28г, 9,3ммол) та гріли при 45°C під азотом протягом 60 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між H<sub>2</sub>O та ІПЕ. Водний шар нейтралізували 1Н HCl та екстрагували EtOAc. Органічні шари промивали розсоллом, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували, отримуючи продукт як жовтий твердий матеріал (0,71г, 51% виходу). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,41-1,95 (bm, 8H), 2,34 (m, 1H), 2,63-2,76 (m, 6H), 3,43 (m, 2H), 3,88 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 8,09 (s, 1H). Аналіз: розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>: C, 69,54;H, 7,88; N, 4,05. Знайдено: C, 69,33;H, 7,88; N, 3,99.

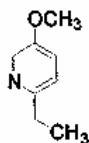
Етап 1: 5-Метокси-2-метил-піридин



5-Гідрокси-2-метилпіридин (15г, 0,14мол) додавали при перемішуванні до суспензії KOH (31г, 0,55мол) у ДМСО (150мл). Суміш перемішували протягом 1 години та тоді обробляли метилйодидом (9,8мл, 0,15мол). Через 20 хвилин реакційну суміш виливали у H<sub>2</sub>O та екстрагували етером. Етерні екстракти сушили MgSO<sub>4</sub> та концентрували до червоного масла. Очистка флеш-колунковою хроматографією (0% до 50% EtOAc у гексанах) дала продукт як прозоре масло (10,1г, 59%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,49 (s, 3H), 3,83 (s, 3H),

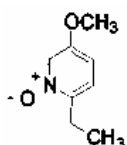
7,06 (d, J=8,6Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,3Гц, 1H), 8,19 (d, J=2,8Гц, 1H).

Етап 2: 2-Етил-5-метокси-піридин



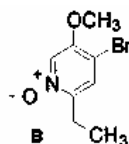
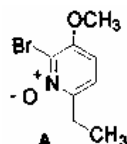
5-Метокси-2-метил-піридин (9,5г, 77ммол) додавали до охолодженого до -78°C розчину LDA, отриманого з *n*-BuLi (37мл, 93ммол, 2,5М у гексанах) та діізопропіламіну (13мл, 93ммол) у ТГФ (100мл). Інтенсивно червону реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин та тоді обробляли метилйодидом (5,4мл, 85ммол). Через 2 години суміш гасили конц.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (15мл). Суміш виливали у  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали розсолем, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до червоного масла. Очистка флеш-колонковою хроматографією (0% до 40% EtOAc у гексанах) дала продукт як прозоре масло (2,5г, 24%) та непрореагувавший вихідний матеріал (3,8г, 40%)  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,28 (t, J=7,3Гц, 3H), 2,76 (q, J=7,3Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 7,08 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,3Гц, 1H), 8,23 (s, 1H).

Етап 3: 2-Етил-5-метокси-піридин 1-оксид



3-Хлорпероксибензойну кислоту (5,66г, 32,8ммол) додавали при перемішуванні до розчину 2-етил-5-метокси-піридину (3г, 22ммол) у  $\text{CHCl}_3$  (100мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин та тоді гасили насиченим  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Реакційну суміш розподіляли між  $\text{H}_2\text{O}$  та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар промивали 1Н NaOH, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до масла (3,3г, 99%)  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,29 (t, J=7,5Гц, 3H), 2,89 (q, J=7,5Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,86 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,3Гц, 1H), 8,04 (s, 1H).

Етап 4: 2-Бром-6-етил-3-метокси-піридин 1-оксид (А) та 4-Бром-2-етил-5-метокси-піридин 1-оксид (В)

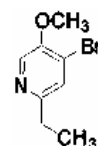


Нітратну кислоту (6мл) повільно додавали до охолодженого до 0°C розчину 2-етил-5-метокси-піридин 1-оксиду (3,4г, 22,2ммол) у сульфатній кислоті (8мл). Суміш гріли до 90°C протягом 5 годин. Суміш виливали на лід, підлужували 15% NaOH та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали розсолем, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концент-

рували до жовтого масла. Очистка флеш-колонковою хроматографією (0%-50% дала суміш нітроізомерів як жовтий твердий матеріал (1,58г, 36%)

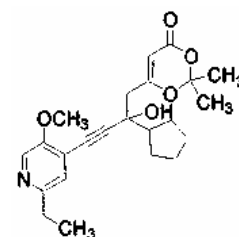
Твердий продукт розчиняли в оцтовій кислоті (30мл) та обробляли ацетилбромідом (18мл). Суміш гріли до 80°C протягом 5 годин. Суміш виливали на лід, підлужували гранулами NaOH та екстрагували EtOAc. Органічні шари сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до жовтого твердого продукту. Флеш-колонкова хроматографія (0% до 80% EtOAc у гексанах) дала 2-бром-6-етил-3-метокси-піридин 1-оксид (0,32г, 18%). Крім того елювання 5% MeOH у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  дала 4-бром-2-етил-5-метокси-піридин 1-оксид (1,31г, 74%). А:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30 (t, J=7,3Гц, 3H), 2,95 (q, J=7,3Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,79 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,8Гц, 1H). В:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,29 (t, J=7,3Гц, 3H), 2,86 (q, J=7,3Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,98 (s, 1H)

Етап 5: 4-Бром-2-етил-5-метокси-піридин



Фосфор трибромід (5,5мл) додавали до розчину 4-бром-2-етил-5-метокси-піридин 1-оксиду (1,25г, 5,4ммол) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40мл). Реакційну суміш гріли до 50°C протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш виливали на лід та підлужували 15% NaOH та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічні екстракти сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до прозорого масла (1,13г, 97%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,28 (t, J=7,6Гц, 3H), 2,75 (q, J=7,6Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 8,13 (s, 1H)

Етап 6: 6-[2-Циклопентил-4-(2-етил-5-метокси-піридин-4-іл)-2-гідрокси-бут-3-ініл]-2,2-диметил-[1,3]діоксин-4-он

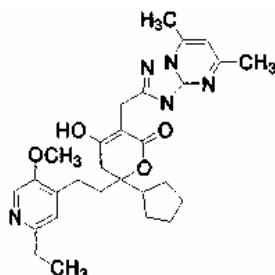


Суміш 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину (1,1г, 5,1ммол), 6-(2-циклопентил-2-гідроксибут-3-ініл)-2,2-диметил-4Н-1,3-діоксин-4-ону (1,22г, 4,6ммол),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,13г, 4ммол%) та CuI (27мг, 3ммол%) у діізопропіламіні (6мл) та ДМФ (6мл) гріли при 90°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розподіляли між насиченим  $\text{NaHCO}_3$  та EtOAc. Органічний шар промивали  $\text{H}_2\text{O}$ , розсолем, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до коричневого масла. Флеш-колонкова хроматографія (0% до 60% EtOAc у гексанах) дала продукт як жовте масло (1,62, 89%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,26 (t, J=7,6Гц,

103

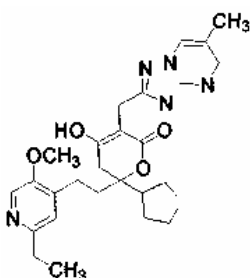
3H), 1,60-1,84 (br m, 14H), 2,26 (m, 1H), 2,71 (m, 5H), 3,91 (s, 3H), 5,54 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).

Приклад А(3): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-5-метоксипіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 6-циклопентил-6-[2-(2-етил-5-метоксипіридин-4-іл)етил]дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон (приклад А(2)) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0,94 (t,  $J=7,58\text{Гц}$ , 3H), 1,19-1,53 (m, 8H), 1,83 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 2,29-2,37 (m, 6H), 2,43 (q,  $J=7,58\text{Гц}$ , 2H), 2,59 (d,  $J=17,2\text{Гц}$ , 1H), 3,50 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 3,56 (s, 3H), 3,61 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 6,83 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 10,82 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0,5\text{AcOH}$ : С, 65,03; Н, 6,96; N, 13,08. Знайдено: С, 65,15; Н, 7,05; N, 12,79.

Приклад А(4): 6-Циклопентил-6-[2-(2-етил-5-метоксипіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



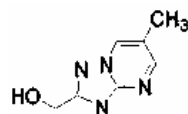
6-Метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегід (0,13г, 0,82ммол, з етапу 2 нижче) додавали до розчину 6-циклопентил-6-[2-(2-етил-5-метоксипіридин-4-іл)етил]дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діону (0,23г, 0,68ммол, приклад А(2)) у MeOH (7мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин та тоді обробляли бордиметиламиновим комплексом (60мг, 0,68ммол). Через 15 годин реакційну суміш фільтрували через спечене скло, промиваючи MeOH. Фільтрат концентрували до жовтого масла. Очистка препаративною ВЕРХ дала продукт як білий порошок (58мг, 17%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,22 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,42-1,75 (m, 8H), 2,11 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,46-2,65 (m, 4H), 2,70 (q,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 2,83 (d,  $J=17,7\text{Гц}$ , 1H), 3,85 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 8,16 (s,

88909

104

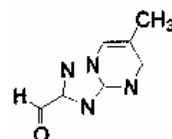
1H), 8,74 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 11,04 (s, 1H). МС (ІРЕ): 492,10 (M+H) $^+$ .

Етап 1: (6-Метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метанол



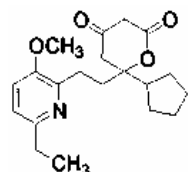
До кашки (5-аміно-1H-[1,2,4]триазол-3-іл)-метанолу (16,6г, 87,6ммол) з етапу 6 прикладу А(1) в оцтовій кислоті додавали 3-етоксиметакролеїн (10г, 87,6ммол). Суміш гріли до 80°C протягом 4 годин. При охолодженні реакційної суміші продукт кристалізувався з розчину. Зібрано білий твердий продукт (14г, 92%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2,38 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 5,52 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,21 (s, 1H).

Етап 2: 6-Метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегід



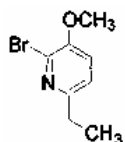
Кашку (6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метанолу (15,7г, 95,6ммол) з етапу 1 вище, TEMPO (112мг, 7,2ммол), йодбензол діацетат (33,9г, 105,2ммол) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після завершення реакції метил-трет-бутиловий етер (50мл) додавали повільно для осадження продукту. Концентрований матковий розчин вводили у силікагелеву колонку та елювали 2% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , отримуючи додаткову кількість альдегіду як білий твердий продукт (12г, 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,54 (s, 3H), 8,73 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 10,23 (s, 1H).

Приклад А(5): 6-Циклопентил-6-[2-(6-етил-3-метоксипіридин-2-іл)етил]дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон



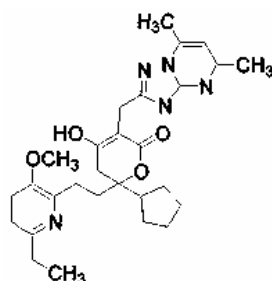
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому 2-бром-6-етил-3-метоксипіридин з етапу 1 нижче застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метоксипіридину з етапу 6 цього прикладу  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,24 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,41-1,84 (br m, 8H), 2,12 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,72 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,96 (d,  $J=8,3\text{Гц}$ , 1H), 7,03 (d,  $J=8,3\text{Гц}$ , 1H). МС (ІРЕ). 346,10 (M+H) $^+$ .

Етап 1: 2-Бром-6-етил-3-метоксипіридин



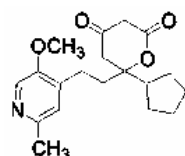
Фосфор трибромід (1,3мл) додавали до розчину 2-бром-6-етил-3-метокси-піридин 1-оксиду (0,3г, 1,3ммол, з етапу 4 прикладу А(2)) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл). Реакційну суміш гріли до  $50^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш виливали на лід та підлужували 15%  $\text{NaOH}$  та екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічні екстракти сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до прозорого масла (0,28г, 99%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,27 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 2,76 (d,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 3,89 (s, 3H), 7,06 (d,  $J=8,1\text{Гц}$ , 1H), 7,09 (d,  $J=8,1\text{Гц}$ , 1H).

Приклад А(6): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(6-етил-3-метоксипіридин-2-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



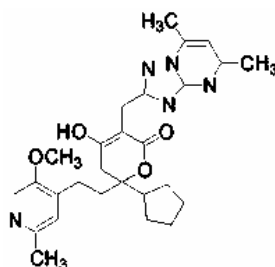
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 6-циклопентил-6-[2-(6-етил-3-метоксипіридин-2-іл)етил]дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон (приклад А(5)) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,15 (t,  $J=7,58\text{Гц}$ , 3H), 1,42-1,75 (m, 8H), 2,11 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,34-2,65 (m, 11H), 2,74 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,73 (d,  $J=16,4\text{Гц}$ , 1H), 3,79 (d,  $J=16,4\text{Гц}$ , 1H), 7,02 (s, 1H), 7,04 (d,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 8,59 (d,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 10,91 (s, 1H). МС (ІРЕ): 506,10 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Приклад А(7): 6-Циклопентил-6-[2-(5-метокси-2-метилпіридин-4-іл)етил]дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон



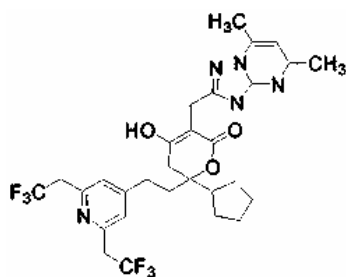
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому 5-метокси-2-метил-піридин з етапу 1 прикладу А(2) застосовано замість 2-етил-5-метокси-піридину з етапу 3 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,41-1,84 (br m, 8H), 2,31 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,67-2,76 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,88 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 8,04 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ : С, 68,86; Н, 7,60; N, 4,23. Знайдено: С, 68,92; Н, 7,75; N, 4,26.

Приклад А(8): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-(5-метокси-2-метилпіридин-4-іл)етил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



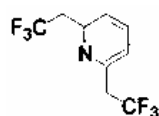
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 6-циклопентил-6-[2-(5-метокси-2-метилпіридин-4-іл)етил]дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон (приклад А(7)) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,45-1,78 (m, 8H), 2,11 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 2,56-2,62 (m, 6H), 2,84 (d,  $J=17,4\text{Гц}$ , 1H), 3,76 (d,  $J=16,0\text{Гц}$ , 1H), 3,82 (s, 3H), 3,88 (d,  $J=16,0\text{Гц}$ , 1H), 7,10 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 11,15 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0,5\text{AcOH}$ : С, 64,47; Н, 6,76; N, 13,43 Знайдено: С, 64,42; Н, 6,78; N, 13,39.

Приклад А(9): 6-[2-[2,6-Біс(2,2,2-трифлуоретил)піридин-4-іл)етил]-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 4-бром-2,6-біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридин з етапу 5 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,19-1,53 (m, 8H), 1,98 (m, 2H), 2,14-2,37 (m, 8H), 2,52 (m, 2H), 2,59 (d,  $J=17,4\text{Гц}$ , 1H), 3,50-3,67 (m, 6H), 6,86 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 10,79 (s, 1H). МС (ІРЕ): 612,15 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

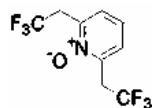
Етап 1: 2,6-Біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридин



Триметил(трифлуорметил)силан (11,8мл, 75,5ммол) додавали при перемішуванні до суміші 2,6-біс(бромметил)піридин (8г, 30,2ммол),  $\text{KF}$  (4,4г, 75,5ммол),  $\text{CuI}$  (17,3г, 90,6ммол) у ДМФ (40мл) та

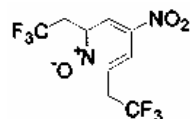
NMP (40мл). Реакційну суміш гріли до 55°C під азотом протягом 15 годин. Суміш виливали у воду, підлужували 1Н NaOH та екстрагували EtOAc. Органічні шари промивали розсоллом, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували до чорного масла. Флеш-колонкова хроматографія (0% до 30% EtOAc у гексанах) дала продукт як жовте масло (4,3г, 54%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,61 (q, J=10,6Гц, 4Н), 7,32 (d, J=7,6Гц, 2Н), 7,71 (d, J=7,6Гц, 1Н).

Етап 2: 2,6-Біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридин 1-оксид



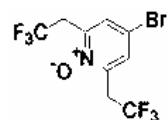
3-Хлорпероксибензойну кислоту (4,52г, 26,2ммол) додавали до розчину 2,6-біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридину (4,25г, 17,5ммол) у CHCl<sub>3</sub> (70мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин та тоді гасили насиченим Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Шари розділяли та водний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічні шари промивали 1Н NaOH, розсоллом, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували до жовтого масла. Очистка флеш-колонковою хроматографією (0% до 50% EtOAc у гексанах) дала продукт як жовтий твердий матеріал (2,65г, 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,96 (q, J=10,4Гц, 4Н), 7,27 (t, J=8,1Гц, 1Н), 7,47 (d, J=8,1Гц, 2Н).

Етап 3: 4-Нітро-2,6-біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридин 1-оксид



2,6-Біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридин 1-оксид (2,65г, 10,22ммол) розчиняли у H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4мл) та охолоджували до 0°C. HNO<sub>3</sub> (3,2мл) додавали повільно та після завершення додавання реакційну суміш гріли до 90°C протягом 2 годин. Суміш виливали на лід, підлужували 15% NaOH та екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічні шари промивали розсоллом, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували до червоного масла (2,72г, 81%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,95 (t, J=10,1Гц, 4Н), 8,31 (s, 2Н).

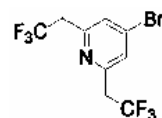
Етап 4: 4-Бром-2,6-біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридин 1-оксид



Ацетилбромід (14мл) додавали до розчину 4-нітро-2,6-біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридин 1-оксиду (2,7г, 8,9ммол) у AcOH (25мл). Реакційну суміш гріли до 90°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали на лід, підлужували гранулами NaOH та екстрагували EtOAc. Органічні шари промивали розсоллом, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували до

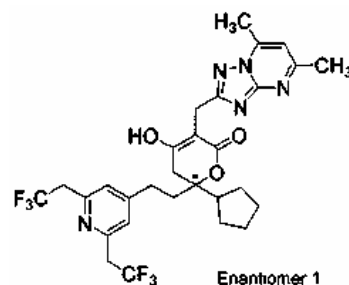
червоного масла. Очистка флеш-колонковою хроматографією (0% до 30% EtOAc у гексанах) дала продукт як жовте масло (2,18г, 72%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,92 (t, J=10,1Гц, 4Н), 7,59 (s, 2Н).

Етап 5: 4-Бром-2,6-біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридин



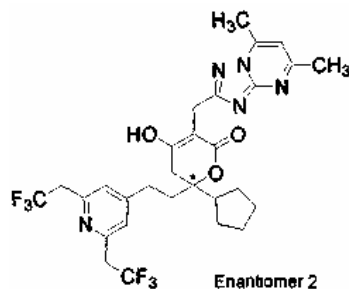
Розчин 4-бром-2,6-біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридин 1-оксид (2,1г, 6,2ммол) та PBr<sub>3</sub> (1мл) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш виливали на лід, підлужували 15% NaOH та екстрагували EtOAc. Органічні шари промивали розсоллом, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували до біло-жовтого твердого продукту (1,77г, 89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,59 (t, J=10,4Гц, 4Н), 7,51 (s, 2Н).

Приклад А(10): Енантіомер 1 6-{2-[2,6-Біс(2,2,2-трифлуоретил)піридин-4-іл]етил}-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



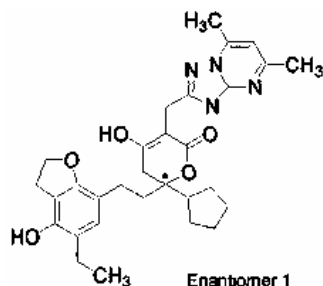
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-{2-[2,6-Біс(2,2,2-трифлуоретил)піридин-4-іл]етил}-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (65мг, Приклад А(9)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 100бар, 30% MeOH). (27мг, 1,975 хвилин час утримання, 100% е.н.)

Приклад А(11): Енантіомер 2 6-{2-[2,6-Біс(2,2,2-трифлуоретил)піридин-4-іл]етил}-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



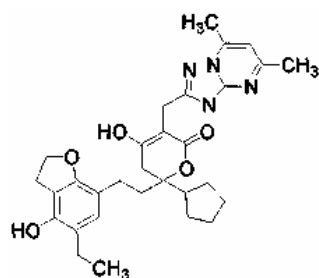
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-[2-[2,6-біс(2,2,2-трифлуоретил)піридин-4-іл]етил]-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (65мг, Приклад А(9)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 100бар, 30% MeOH). (29мг, 3,203 хвилин час утримання, 100% е.н.)

Приклад А(12): Енантіомер 1 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



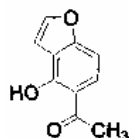
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (280мг, з етапу 1 нижче), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 40% MeOH). (113мг, 5,140 хвилин час утримання, 100% е.н.)

Етап 1: 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



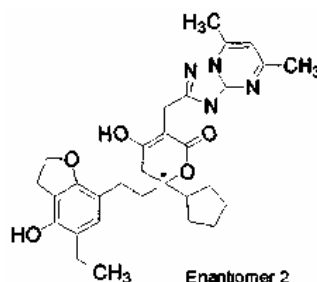
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу Х(х), причому 1-(4-гідрокси-бензофуран-5-іл)-етанон з етапу 1 нижче застосовано замість 1-(4-етокси-2-гідрокси-феніл)-етанону з етапу 2 цього прикладу. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,08 (t, J=7,3Гц, 3Н), 1,45-1,75 (br m, 8Н), 2,01 (m, 1Н), 2,15 (m, 1Н), 2,39-2,65 (m, 12Н), 2,80 (d, J=17,4Гц, 1Н), 3,09 (t, J=8,8Гц, 2Н), 3,77 (d, J=15,9Гц, 1Н), 3,85 (d, J=15,9Гц, 1Н), 4,47 (t, J=11,4Гц, 2Н), 6,64 (s, 1Н), 7,09 (s, 1Н), 8,58 (s, 1Н), 10,89 (s, 1Н). Аналіз: розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·0,4Н<sub>2</sub>O: С, 66,74; Н, 6,87; N, 10,38. Знайдено: С, 66,71; Н, 6,65; N, 10,21.

Етап 1: 1-(4-Гідрокси-бензофуран-5-іл)-етанон



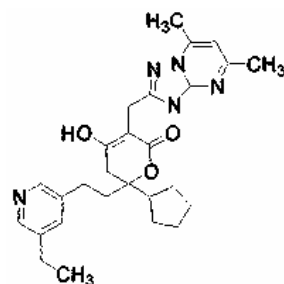
Заголовну сполуку отримували як описано у наступному посиланні: TeTrahedron 1995, 51, 4909-4922. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,58 (s, 3Н), 7,00 (dd, J=2,0, 1,0Гц, 1Н), 7,05 (dd, J=8,8, 1,0Гц, 1Н), 7,57 (d, J=2,0Гц, 1Н), 7,66 (d, J=8,8Гц, 1Н), 13,3 (s, 1Н).

Приклад А(13): Енантіомер 2 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



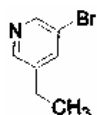
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2,3-дигідро-1-бензофуран-7-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (280мг, з етапу 1 прикладу А(12)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 40% MeOH). (106мг, 8,992 хвилин час утримання, 100% е.н.)

Приклад А(14): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етилпіридин-3-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



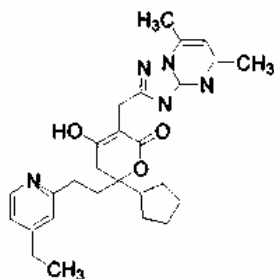
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 3-бром-5-етил-піридин з етапу 1 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензол з етапу 4 цього прикладу. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,14 (t, J=7,6Гц, 3Н), 1,40-1,70 (br m, 8Н), 2,14 (m, 2Н), 2,44-2,65 (m, 12Н), 2,79 (d, J=17,6Гц, 1Н), 3,72 (d, J=16,4Гц, 1Н), 3,83 (d, J=16,4Гц, 1Н), 7,04 (s, 1Н), 7,50 (s, 1Н), 8,24 (s, 1Н), 8,26 (s, 1Н), 10,90 (s, 1Н). МС (ІРЕ): 476,10 (М+Н)<sup>+</sup>.

Етап 1: 3-Бром-5-етил-піридин



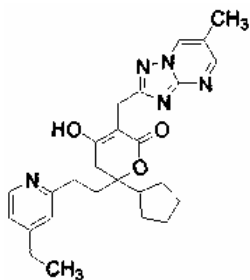
Суміш NaOH (10г, 0,25мол), гідразин моногідрату (10мл) та 3-ацетил-5-бромпіридину (5г, 25ммол) суспендували у діетиленгліколі (18мл) і гріли до 140°C протягом 6 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та розподіляли між H<sub>2</sub>O та етером. Етерні екстракти сушили MgSO<sub>4</sub> та концентрували до прозорого масла. Флеш-колонкова хроматографія (0% до 15% EtOAc у гексанах) дала продукт як прозоре масло (2,9г, 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (t, J=7,6Гц, 3H), 2,65 (d, J=7,6Гц, 2H), 7,67 (t, J=2,0Гц, 1H), 8,37 (d, J=1,8Гц, 1H), 8,51 (d, J=2,0Гц, 1H).

Приклад A(15): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(4-етилпіридин-2-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1), причому 2-бром-4-етил-піридин застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 цього прикладу. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,22-1,53 (br m, 8H), 2,06 (m, 2H), 2,24-2,44 (m, 10H), 2,59 (m, 3H), 3,56 (d, J=16,2Гц, 1H), 3,65 (d, J=16,2Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,90 (d, J=5,0Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 8,16 (d, J=5,0Гц, 1H), 10,77 (s, 1H). Аналіз: розраховано для C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·0,25AcOH: C, 67,32; H, 6,99; N, 14,28. Знайдено: C, 67,31; H, 7,02; N, 13,92.

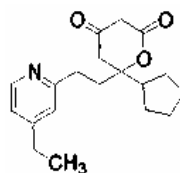
Приклад A(16): 6-Циклопентил-6-[2-(4-етилпіридин-2-іл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(4), причому 6-циклопентил-6-[2-(4-етил-піридин-2-іл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон (з етапу 1 нижче) застосовано замість 6-

циклопентил-6-[2-(2-етил-5-метокси-піридин-4-іл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,07 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,29-1,59 (br m, 8H), 2,09 (m, 2H), 2,26-2,52 (m, 6H), 2,66 (m, 4H), 3,64 (d, J=16,2Гц, 1H), 3,70 (d, J=15,9Гц, 1H), 6,97 (d, J=5,0Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 8,24 (d, J=5,0Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,82 (s, 1H). Аналіз: розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·0,3AcOH: C, 66,62; H, 6,77; N, 14,60. Знайдено: C, 66,63; H, 6,86; N, 14,24.

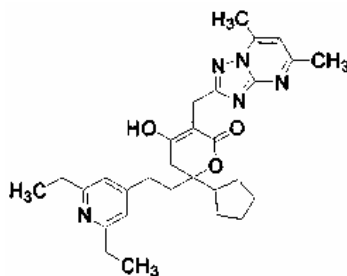
Етап 1: 6-Циклопентил-6-[2-(4-етил-піридин-2-іл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(2), причому 2-бром-4-етил-піридин застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 цього прикладу.

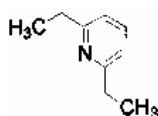
<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,41-1,82 (br m, 8H), 2,14 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,63 (q, J=7,6Гц, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 8,37 (s, 1H). МС (ІРЕ): 316,10 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад A(17): 6-Циклопентил-6-[2-(2,6-діетилпіридин-4-іл)етил]-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(9), причому 2,6-діетил-піридин з етапу 1 нижче застосовано замість 2,6-біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридин з етапу 2 цього прикладу. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,16 (t, J=7,6Гц, 6H), 1,40-1,72 (br m, 8H), 2,13 (m, 2H), 2,41-2,67 (m, 14H), 2,78 (d, J=17,1Гц, 1H), 3,70 (d, J=16,4Гц, 1H), 3,83 (d, J=16,4Гц, 1H), 6,91 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 10,93 (s, 1H). Аналіз: розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·0,3AcOH: C, 67,52; H, 7,37; N, 13,12. Знайдено: C, 67,70; H, 7,60; N, 12,91.

Етап 1: 2,6-діетил-піридин



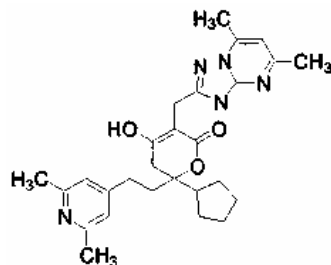
Суміш NaOH (14,7г, 0,37мол), гідразин моногідрату (15мл) та 2,6-діацетилпіридину (6г,

36,8ммол) суспендували у діетиленгліколі (27мл) і обережно гріли до 120°C протягом 16 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та розподіляли між H<sub>2</sub>O та етером. Етерні екстракти промивали 1Н NaOH, сушили MgSO<sub>4</sub> та концентрували до прозорого масла. Флеш-колонкова хроматографія (0% до 15% EtOAc у гексанах) дала продукт як прозоре масло (2,9г, 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,29 (t, J=7,8Гц, 3H), 2,80 (d, J=7,8Гц, 2H), 6,97 (d, J=2,0Гц, 2H), 7,51 (t, J=7,6Гц, 1H).

2,6-Діетил-піридин також отримано таким чином:

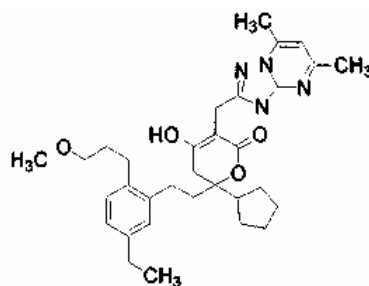
Розчин етилмагній броміду в етиловому етері [отримано з Mg (16,5г, 0,68мол) та етилброміду (50мл, 0,68мол) у 500мл етеру] додавали краплями до суміші 2,6-дихлорпіридину (50г, 0,34мол) та NiCl<sub>2</sub>(dppp) (1,0г, 2мол) у безводному етиловому етері (500мл) при 0°C під азотом. Після додавання утворену суміш перемішували при зовнішній температурі протягом ночі, тоді гріли до кипіння під зворотним холодильником протягом приблизно 3 годин. Суспензію виливали на подрібнений лід (200г) та суміш насичали NH<sub>4</sub>Cl. Органічний шар відділяли та водну фазу екстрагували етером (200мл×3). Поєднані органічні шари промивали водою, розсоллом, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували, отримуючи продукт (41,1г, 89%).

Приклад A(18): 6-Циклопентил-6-[2-(2,6-диметилпіридин-4-іл)етил]-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



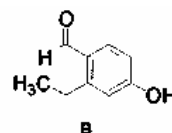
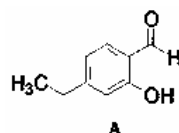
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(9), причому 2,6-лутидин N-оксид застосовано замість 2,6-Біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридин 1-оксиду з етапу 3 цього прикладу. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,44-1,75 (br m, 8H), 2,19 (m, 2H), 2,42-2,63 (m, 16H), 2,85 (d, J=17,7Гц, 1H), 3,77 (d, J=16,1Гц, 1H), 3,89 (d, J=16,9Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 11,05 (s, 1H). МС (ІРЕ): 476,20 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад A(19): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-[5-етил-2-(3-метоксипропіл)феніл]етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



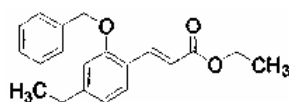
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1), причому трифлуорметансульфонової кислоти 5-етил-2-(3-метоксипропіл)-фенілового естеру з етапу 5 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 цього прикладу. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,08 (d, J=7,6Гц, 3H), 1,40-1,73 (br m, 10H), 1,99 (s, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,40-2,57 (m, 11H), 2,79 (d, J=17,4Гц, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,17 (d, J=7,6Гц, 2H), 3,70 (d, J=15,9Гц, 1H), 3,81 (d, J=15,9Гц, 1H), 6,94 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 10,95 (s, 1H). МС (ІРЕ): 546,72 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап 1: 4-Етил-2-гідрокси-бензальдегід (A) та 2-Етил-4-гідрокси-бензальдегід (B)



Титан(IV) хлорид (100мл, 100ммол, 1М у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) а потім дихлорметил-метиловий етер (7,47мл, 82,5ммол) додавали до охолодженого до 0°C розчину 3-етилфенолу (6,11г, 50ммол). Реакційну суміш перемішували протягом 45 хвилин. Суміш виливали на лід та екстрагували EtOAc. Органічні шари промивали розсоллом, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували до ярко-рожевого масла. Очистка флеш-колонковою хроматографією (0% до 10% EtOAc у гексанах) дала 4-етил-2-гідрокси-бензальдегід (4,9г, 65%) а потім 2-етил-4-гідрокси-бензальдегід (1,32г, 18%). A: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (t, J=7,6Гц, 3H), 2,67 (d, J=7,6Гц, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,85 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,46 (t, J=8,0Гц, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,05 (s, 1H). B: <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,27 (t, J=7,6Гц, 3H), 3,03 (d, J=7,6Гц, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,77 (t, J=8,3Гц, 1H), 10,10 (s, 1H).

Етап 2: 3-(2-Бензилокси-4-етил-феніл)-акрилової кислоти етиловий естер

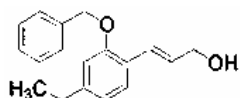


Калій карбонат (8,84г, 64ммол) а потім бензилобромід (3,8мл, 32ммол) додавали до розчину 4-етил-2-гідрокси-бензальдегід (4,8г, 32ммол) у ДМФ (50мл). Суміш перемішували протягом 15 годин та тоді розподіляли між 1Н HCl та EtOAc. Органічний шар промивали розсоллом, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували до коричневого масла. Очистка флеш-

колонковою хроматографією (0% до 10% EtOAc у гексанах) дала продукт як жовте масло (6,1г, 84%).

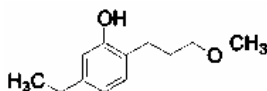
Масло розчиняли у ТГФ (40мл) та обробляли (карбетоксиметил)ен)трифенілфосфораном (3,5г, 9,99ммол). Реакційну суміш гріли при 70°C протягом 5 діб. Реакційну суміш концентрували та очищали флеш-колонковою хроматографією (0% до 15% EtOAc у гексанах), отримуючи продукт (2,93г, 95%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,21 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,32 (t, J=7,3Гц, 3H), 2,63 (d, J=7,6Гц, 2H), 4,24 (q, J=7,1Гц, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,49 (d, J=16,2Гц, 1H), 6,80 (m, 2H), 7,33-7,47 (m, 6H), 8,05 (d, J=16,2Гц, 1H).

Етап 3: 3-(2-Бензилокси-4-етил-феніл)-проп-2-ен-1-ол



Розчин 3-(2-бензилокси-4-етил-феніл)-акрилової кислоти етилового естеру (2,9г, 9,3ммол) в етері (7мл) додавали до охолодженої до 0°C суспензії алюмогідриду літію (0,89г, 23,4ммол) в етері (20мл). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин, гасили H<sub>2</sub>O (3,6мл) та 15% NaOH (0,9мл) та тоді фільтрували через спечене скло, промиваючи етером. Фільтрат концентрували до прозорого масла та очищали флеш-колонковою хроматографією (0% до 30% EtOAc у гексанах), отримуючи продукт (1,78г, 71%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,22 (t, J=7,6Гц, 3H), 2,62 (q, J=7,6Гц, 2H), 4,29 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,35 (dt, J=16,2, 7,6Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,80 (d, J=7,1Гц, 1H), 6,95 (d, J=16,2Гц, 1H), 7,32-7,45 (m, 6H).

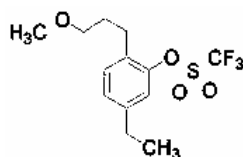
Етап 4: 5-Етил-2-(3-метокси-пропіл)-фенол



Калій гідроксид (1,17г, 20,9ммол) а потім метилйодид (0,5мл, 7,8ммол) додавали до розчину 3-(2-бензилокси-4-етил-феніл)-проп-2-ен-1-олу (1,4г, 5,2ммол) у ДМСО (20мл). Суміш перемішували протягом 15 годин та тоді розподіляли між 1Н HCl та EtOAc. Органічний шар промивали розсолем, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували до коричневого масла. Очистка флеш-колонковою хроматографією (0% до 30% EtOAc у гексанах) дала прозоре масло (1,0г, 68%).

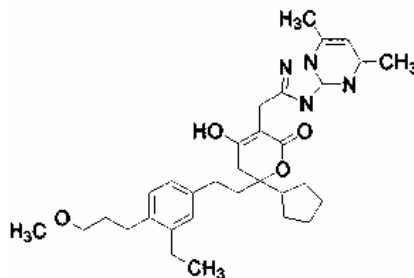
Масло розчиняли у EtOH (10мл) та обробляли Pd(OH)<sub>2</sub> (0,25г, 20мас.%, тип Degussa). Суміш перемішували під воднем протягом 6 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар броунмілериту, промиваючи EtOAc. Фільтрат концентрували та очищали флеш-колонковою хроматографією, отримуючи продукт (0,48г, 65%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,22 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,58 (d, J=7,6Гц, 2H), 2,69 (d, J=6,6Гц, 2H), 3,37 (t, J=5,8Гц, 2H), 3,41 (s, 3H), 6,70 (d, J=9,1Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,98 (m, 2H).

Етап 5: Трифлуор-метансульфонової кислоти 5-етил-2-(3-метокси-пропіл)-феніловий естер



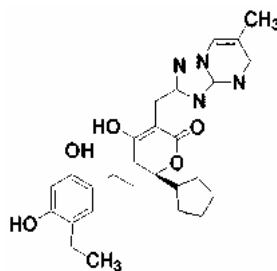
Трифлуорметансульфоновий ангідрид (0,47мл, 2,8ммол) а потім триетиламін (0,42мл, 3ммол) додавали до охолодженого до 0°C розчину 5-етил-2-(3-метокси-пропіл)-фенолу (0,45г, 2,3ммол). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години та тоді нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш розподіляли між 1Н HCl та EtOAc. Органічні екстракти промивали розсолем, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували до чорного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,65 (d, J=7,6Гц, 2H), 2,75 (t, J=7,6Гц, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,40 (t, J=7,6Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,14 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,0Гц, 1H).

Приклад A(20): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-[3-етил-4-(3-метоксипропіл)феніл]етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(19), причому 2-етил-4-гідрокси-бензальдегід з етапу 1 прикладу A(19) застосовано замість 4-етил-2-гідрокси-бензальдегіду з етапу 2 цього прикладу. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,97 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,28-1,60 (br m, 10H), 1,98 (m, 2H), 2,31-2,45 (m, 14H), 2,66 (d, J=17,7Гц, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,23 (t, J=7,6Гц, 2H), 3,58 (d, J=16,9Гц, 1H), 3,71 (d, J=16,9Гц, 1H), 6,88 (m, 4H), 10,98 (s, 1H). МС (ІРЕ): 547,20 (M+H)<sup>+</sup>.

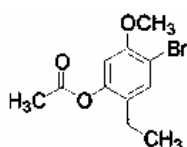
Приклад A(21): (6R)-6-циклопентил-6-[2-(5-етил-2,4-дигідроксифеніл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Бор трибромід (0,82мл, 1М у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) додавали до охолодженого -78°C 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-метокси-феніл)-етил]-4-гідрокси-

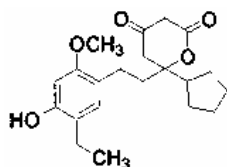
3-(6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-ілметил)-5,6-дигідро-піран-2-он (70мг, 0,14ммол, з етапу 3 нижче) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 годин 1Н НСІ додавали та реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин. Суміш екстрагували 10% MeOH у EtOAc. Органічні шари промивали розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до коричневого твердого залишку. Очистка препаративною ВЕРХ дала коричневий твердий продукт (27мг, 40%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,04 (t,  $J=7,3\text{Гц}$ , 3H), 1,40-1,75 (br m, 8H), 1,98 (m, 2H), 2,37-2,45 (m, 8H), 2,57 (d,  $J=17,4\text{Гц}$ , 1H), 2,74 (d,  $J=17,4\text{Гц}$ , 1H), 3,78 (d,  $J=16,1\text{Гц}$ , 1H), 3,79 (d,  $J=16,1\text{Гц}$ , 1H), 6,33 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,84 (m, 3H), 10,90 (s, 1H) МС (ІРЕ): 492,55 (M+H) $^+$ .

Етап 1: Оцтової кислоти 4-бром-2-етил-5-метокси-феніловий естер



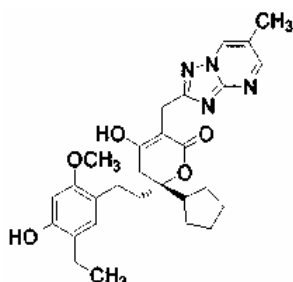
Заголовну сполуку отримували аналогічно етапу 4 прикладу А(22), причому метилйодид застосовано замість етилйодиду з етапу 1 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,16 (t,  $J=7,4\text{Гц}$ , 3H), 2,32 (s, 3H), 2,45 (q,  $J=7,4\text{Гц}$ , 2H), 3,85 (s, 3H), 6,59 (s, 1H), 7,42 (s, 1H).

Етап 2: 6-Циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-метокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому оцтової кислоти 4-бром-2-етил-5-метокси-феніловий естер застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20 (t,  $J=7,4\text{Гц}$ , 3H), 1,41-1,86 (m, 9H), 1,94 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,52 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,73 (d,  $J=16,4\text{Гц}$ , 1H), 2,78 (d,  $J=16,4\text{Гц}$ , 1H), 3,41 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,58 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,80 (s, 1H).

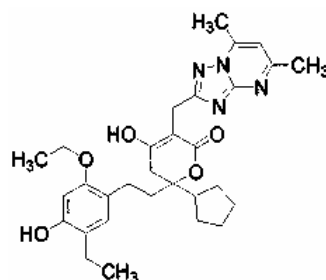
Етап 3: 6-Циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-метокси-феніл)-етил]-4-гідрокси-3-(6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-ілметил)-5,6-дигідро-піран-2-он



Рацемічний 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-метокси-феніл)-етил]-4-гідрокси-3-(6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-ілметил)-5,6-дигідро-піран-2-он отримували аналогічно прикладу А(4), причому 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-метокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон з етапу 2 вище застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(2-етил-5-метоксипіридин-4-іл)етил]дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діону.

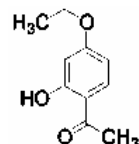
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-метокси-феніл)-етил]-4-гідрокси-3-(6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-ілметил)-5,6-дигідро-піран-2-ону, застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 40% MeOH). (5,65 хвилин час утримання).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,10 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,44-1,76 (br m, 8H), 2,04 (m, 2H), 2,41-2,62 (m, 9H), 2,81 (d,  $J=17,4\text{Гц}$ , 1H), 3,69 (s, 3H), 3,79 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 3,85 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 6,44 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

Приклад А(22): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідроксифеніл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому оцтової кислоти 4-бром-5-етокси-2-етил-феніловий естер з етапу 4 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пролокси-бензолу з етапу 4 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0,80 (t,  $J=7,3\text{Гц}$ , 3H), 1,03 (t,  $J=6,8\text{Гц}$ , 3H), 1,24-1,52 (br m, 8H), 1,70 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,12-2,32 (m, 11H), 2,37 (d,  $J=17,4\text{Гц}$ , 1H), 2,55 (d,  $J=17,4\text{Гц}$ , 1H), 3,51 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 3,61 (m, 3H), 6,13 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 10,61 (s, 1H). МС (ІРЕ): 536,20 (M+H) $^+$ .

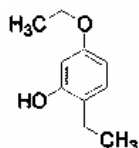
Етап 1: 1-(4-Етоксид-2-гідроксифеніл)-етанол



Калій карбонат (13,6г, 99ммол) а потім етилйодид (2,4мл, 29,6ммол) додавали до розчину 2',4'-дигідроксіацетофенону (5г, 33ммол) у ДМФ (50мл). Суміш перемішували протягом 4 годин та тоді розподіляли між  $\text{H}_2\text{O}$  та EtOAc. Органічний шар промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , розсоллом,

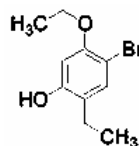
сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до прозорого масла. Очистка колонковою хроматографією дала продукт як білий твердий продукт (3,7г, 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,43 (t,  $J=6,8\text{Гц}$ , 3H), 2,55 (s, 3H), 4,07 (d,  $J=7,1\text{Гц}$ , 2H), 6,40 (s, 1H), 6,43 (d,  $J=8,8\text{Гц}$ , 1H), 7,62 (d,  $J=8,8\text{Гц}$ , 1H), 12,74 (s, 1H).

Етап 2: 5-Етокси-2-етил-фенол



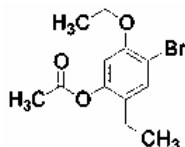
1-(4-Етокси-2-гідрокси-феніл)-етанон розчиняли у MeOH (40мл), обробляли 10мас.% Pd/C (1,4г, тип Degussa) та перемішували під воднем протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар бромнілмериту, промиваючи EtOAc. Фільтрат концентрували, отримуючи продукт як масло (3,12г, 97%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,21 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,39 (t,  $J=7,1\text{Гц}$ , 3H), 2,56 (d,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 3,98 (d,  $J=7,1\text{Гц}$ , 2H), 4,79 (s, 1H), 6,37 (d,  $J=2,5\text{Гц}$ , 1H), 6,44 (dd,  $J=8,3, 2,5\text{Гц}$ , 1H), 7,01 (d,  $J=8,3\text{Гц}$ , 1H).

Етап 3: 4-Бром-5-етокси-2-етил-фенол



Розчин тетрабутиламоній триброміду (9,9г, 20,5ммоль) у  $\text{CHCl}_3$  (60мл) додавали при перемішуванні до розчину 5-етокси-2-етил-фенолу (3,1г, 18,6ммоль) у  $\text{CHCl}_3$  (90мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин та тоді гасили 5% розчином натрій тіосульфату (30мл). Двофазну суміш перемішували протягом 30 хвилин та тоді шари розділяли. Органічний шар промивали 1N HCl, розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до червоного масла. Очистка флеш-колонковою хроматографією (0%-15% EtOAc у гексанах) дала продукт як масло (2,6г, 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,44 (t,  $J=7,1\text{Гц}$ , 3H), 2,53 (q,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 4,03 (q,  $J=7,1\text{Гц}$ , 2H), 4,85 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 7,25 (s, 1H).

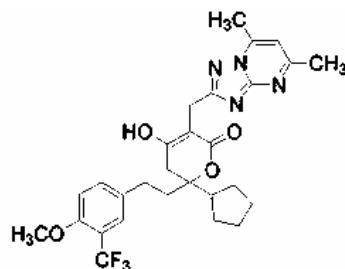
Етап 4: Оцтової кислоти 4-бром-5-етокси-2-етил-феніловий естер



Ацетилхлорид (0,91мл, 12,8ммоль) а потім триетиламін (1,8мл, 12,8ммоль) додавали при перемішуванні до розчину 4-бром-5-етокси-2-етил-фенолу (2,6г, 10,7ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл). Реакційну суміш перемішували протягом 45 хвилин та тоді розподіляли між 1N HCl та EtOAc. Органічний шар промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , розсоллом сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували. Очистка флеш-

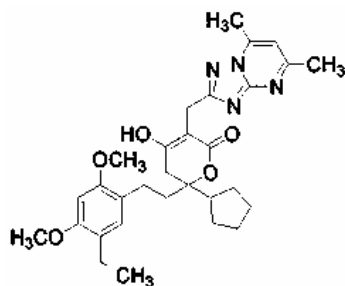
колонковою хроматографією (0% до 20% EtOAc у гексанах) дала продукт як прозоре масло (1,64г, 53%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,16 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,45 (t,  $J=7,1\text{Гц}$ , 3H), 2,31 (s, 3H), 2,45 (q,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 4,05 (q,  $J=7,1\text{Гц}$ , 2H), 6,58 (s, 1H), 7,41 (s, 1H).

Приклад A(23): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-[4-метокси-3-(трифлуорметил)феніл]етил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



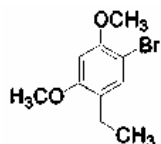
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1), причому 4-бром-2-(трифлуорметил)анізол застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-6-пропокси-бензолу з етапу 4 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,19-1,51 (br m, 8H), 1,93 (m, 2H), 2,21-2,46 (m, 10H), 2,60 (d,  $J=17,4\text{Гц}$ , 1H), 3,53 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 3,64 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 3,67 (s, 3H), 6,87 (s, 1H), 7,00 (d,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 7,22 (d,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1H), 7,40 (d,  $J=17,4\text{Гц}$ , 1H), 10,76 (s, 1H). МС (ІРЕ): 545,10 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Приклад A(24): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етил-2,4-диметоксифеніл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1), причому 1-бром-5-етил-2,4-диметокси-бензол з етапу 1 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0,82 (d,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,22-1,52 (br m, 8H), 1,72 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 12H), 2,56 (d,  $J=17,9\text{Гц}$ , 1H), 3,43 (s, 3H), 3,52 (d,  $J=18,1\text{Гц}$ , 1H), 3,58 (s, 3H), 3,61 (d,  $J=18,1\text{Гц}$ , 1H), 6,32 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 10,70 (s, 1H). МС (ІРЕ): 535,20 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

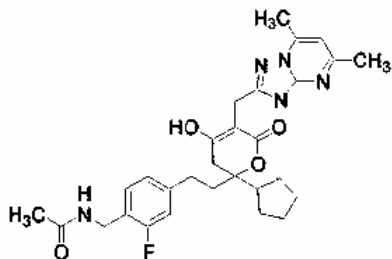
Етап 1: 1-Бром-5-етил-2,4-диметокси-бензол



Розчин тетрабутиламоній триброміду (15,4г, 31,8ммол) у  $\text{CHCl}_3$  (100мл) додавали при перемішуванні до розчину 4-етил-резорцинолу (4г, 29ммол) у  $\text{CHCl}_3$  (50мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин та тоді гасили 5% розчином натрій тіосульфату (30мл). Двофазну суміш перемішували протягом 30 хвилин та тоді шари розділяли. Органічний шар промивали 1Н  $\text{HCl}$ , розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до жовтого масла.

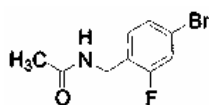
Масло розчиняли у ДМФ (60мл) та обробляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12,7г, 92ммол), а потім метилйодидом (2,9мл, 46ммол). Суміш перемішували протягом 15 годин та тоді розподіляли між водою та  $\text{EtOAc}$ . Органічні шари промивали 1Н  $\text{HCl}$ , розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до темно-червоного масла. Очистка флеш-колунковою хроматографією (0% до 10%  $\text{EtOAc}$  у гексанах) дала продукт як жовте масло (2,8г, 39%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,15 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 2,54 (q,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 3,83 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,46 (s, 1H), 7,26 (s, 1H).

Приклад А(25): N-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-флуорбензил]ацетамід



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 4-бром-2-(трифлуорметил)анізол застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-6-пропокси-бензолу з етапу 4 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  1,38-1,69 (br m, 8H), 1,86 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,39-2,63 (m, 10H), 2,77 (d,  $J=17,2\text{Гц}$ , 1H), 3,71 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 3,83 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 4,23 (d,  $J=5,8\text{Гц}$ , 2H), 7,04 (m, 3H), 7,21 (t,  $J=7,8\text{Гц}$ , 1H), 8,29 (t,  $J=5,8\text{Гц}$ , 1H), 10,99 (s, 1H). МС (ІРЕ): 536,20 (M+H)<sup>+</sup>.

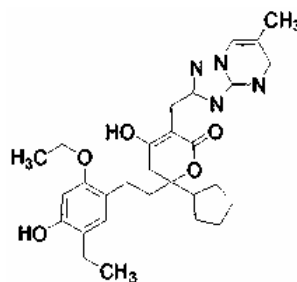
Етап 1: N-(4-Бром-2-флуор-бензил)-ацетамід



Ацетилхлорид (0,7мл, 9,9ммол) а потім триетиламін (2,8мл, 19,9ммол) додавали до суспензії 4-бром-2-флуорбензиламін гідрохлориду (2г, 8,3ммол) у дихлорметані (20мл). Суміш перемішу-

вали протягом 90 хвилин та тоді розподіляли між 1Н  $\text{HCl}$  та  $\text{EtOAc}$ . Органічні шари промивали розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували. Очистка флеш-колунковою хроматографією (0% до 60%  $\text{EtOAc}$  у гексанах) дала продукт як прозоре масло (1,5г, 74%). МС (ІРЕ): 246,10, 248,10 (M+H)<sup>+</sup>.

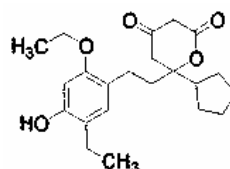
Приклад А(26): 6-Циклопентил-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідроксифеніл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(4), причому 6-циклопентил-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідрокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон з етапу 1 нижче застосовано до за-

мість 6-циклопентил-6-[2-(2-етил-5-метокси-піридин-4-іл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  1,08 (t,  $J=7,3\text{Гц}$ , 3H), 1,32 (t,  $J=6,8\text{Гц}$ , 3H), 1,46-1,77 (br m, 8H), 2,03 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,44-2,56 (m, 6H), 2,80 (d,  $J=17,2\text{Гц}$ , 1H), 3,78 (d,  $J=15,7\text{Гц}$ , 1H), 3,83 (d,  $J=15,7\text{Гц}$ , 1H), 3,91 (q,  $J=7,1\text{Гц}$ , 2H), 6,42 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,98 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : C, 66,33; H, 7,01; N, 10,67. Знайдено: C, 66,57; H, 7,07; N, 10,28.

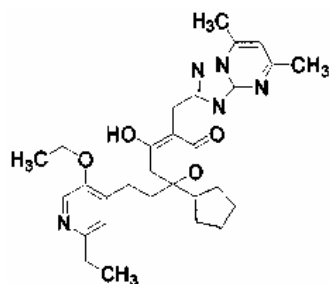
Етап 1: 6-Циклопентил-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідрокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон



Заголовну сполуку отримували аналогічно етапу 5 прикладу А(1), причому оцтової кислоти 4-бром-5-етокси-2-етил-феніловий естер з етапу 4 прикладу А(22) застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 прикладу А(1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,19 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,38 (t,  $J=6,8\text{Гц}$ , 3H), 1,62-1,85 (br m, 9H), 1,98 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,51 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,73 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 2,78 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 3,42 (m, 2H), 3,95 (q,  $J=7,1\text{Гц}$ , 2H), 4,98 (brs, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,79 (s, 1H).

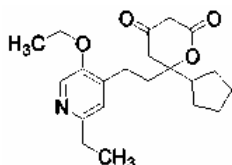
Приклад А(27): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етокси-2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он

123



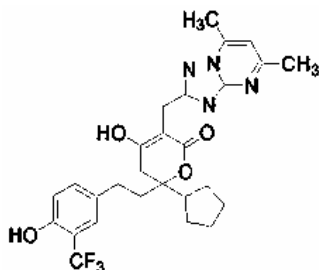
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 6-циклопентил-6-[2-(5-етокси-2-етил-піридин-4-іл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон з етапу 1 нижче застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,19 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,31 (t,  $J=6,8\text{Гц}$ , 3H), 1,40-1,78 (br m, 8H), 2,03-2,17 (m, 2H), 2,48-2,72 (m, 12H), 2,85 (d,  $J=17,4\text{Гц}$ , 1H), 3,76 (d,  $J=16,4\text{Гц}$ , 1H), 3,87 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 4,08 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 10,96 (s, 1H) МС (ІРЕ): 520,20 (M+H) $^+$ .

Етап 1: 6-Циклопентил-6-[2-(5-етокси-2-етил-піридин-4-іл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому етилйодид застосовано замість метилйодиду з етапу 1 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,26 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,43 (t,  $J=6,8\text{Гц}$ , 3H), 1,50-2,05 (br m, 9H), 2,34 (m, 2H), 2,62-2,77 (m, 6H), 3,44 (m, 2H), 4,11 (q,  $J=6,8\text{Гц}$ , 2H), 6,90 (s, 1H), 8,08 (s, 1H).

Приклад А(28): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-[4-гідрокси-3-(трифлуорметил)феніл]етил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



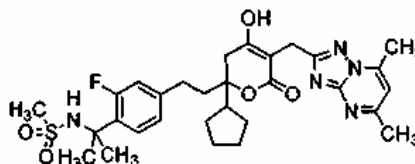
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(22), причому 2-гідроксибензотрифлуорид застосовано замість 5-етокси-2-етил-фенолу з етапу 3 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,39-1,71 (brm, 8H), 2,09 (m, 2H), 2,39-2,60 (m, 10H), 2,77 (d,  $J=17,7\text{Гц}$ , 1H), 3,71 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 3,83 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 6,96 (d,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 7,06 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,38 (d,  $J=9,8\text{Гц}$ , 1H), 10,29 (s, 1H), 10,95 (s, 1H). Аналіз:

88909

124

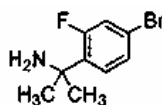
розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_3 \cdot 1,0\text{AcOH}$ : С, 58,87; Н, 5,63; N, 9,49. Знайдено: С, 59,13; Н, 5,89; N, 9,44.

Приклад А(29): N-[1-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл}етил)-2-флуорфеніл]-1-метилетил]метансульфонамід



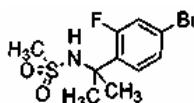
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому N-[1-(4-бром-2-флуорфеніл)-1-метил-етил]-метансульфонамід з етапу 2 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  млн $^{-1}$  1,31-1,41 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,55-1,70 (m, 5H), 1,73 (s, 6H), 1,98 (dd,  $J=9,98$ , 7,16Гц, 2H), 2,29-2,39 (m, 1H), 2,55-2,69 (m, 9H), 2,73-2,81 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 5,03 (s, 1H), 6,84 (t,  $J=6,69\text{Гц}$ , 2H), 6,90 (d,  $J=8,10\text{Гц}$ , 1H), 7,25 (d,  $J=16,77\text{Гц}$ , 1H). МС (ІРЕ): 600 (M+H) $^+$ .

Етап 1: 1-(4-Бром-2-флуор-феніл)-1-метил-етиламін



$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (29,7г, 80ммол) дегідратували протягом 2 годин під вакуумом при 150°C. Після охолодження до 0°C, ТГФ (безводний, 640мл) додавали при та суспензію перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суспензію охолоджували до -78°C та додавали MeLi (1,6М у діетилловому етері, 50мл). Суміш перемішували 30 хвилин, тоді додавали 4-бром-2-флуорбензонітрил (4г, 20ммол) та перемішували при цій температурі протягом 5 годин. Температуру підвищували до 0°C, концентрований  $\text{NH}_4\text{OH}$  (50мл) додавали по-вільно та суспензію фільтрували через броммілерит. Водний шар підкислювали 1Н HCl (водн.) та промивали етилацетатом. Водний шар підлужували 3Н NaOH (водн.) та екстрагували дихлорметаном. Синтез та обробку повторювали та партії поєднували, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували під вакуумом, отримуючи безбарвне масло (1,25г, 14%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  млн $^{-1}$  1,51 (s, 6H), 1,66 (s, 2H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,30-7,37 (m, 1H).

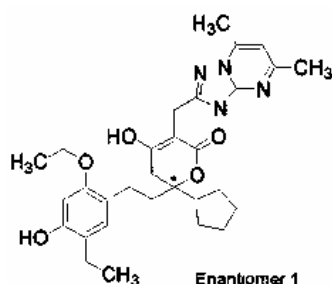
Етап 2: N-[1-(4-Бром-2-флуор-феніл)-1-метил-етил]-метансульфонамід



До 1-(4-бром-2-флуор-феніл)-1-метил-етиламіну (1,2г, 5,4ммол) та триетиламіну (900мкл,

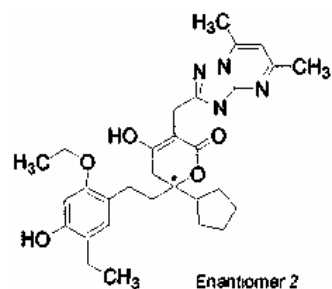
6,5ммоль) у дихлорметані (10мл) при кімнатній температурі додавали метансульфонілхлорид (500мкл, 6,5ммоль). Розчин перемішували 16 годин, розбавляли 1Н НСІ(водн.) та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим натрій гідрокарбонатом, тоді насиченим натрій хлоридом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували під вакуумом до білуватого твердого продукту. Флеш-хроматографі ( $\text{SiO}_2$ , 40% етилацетат/гексан) дала білий твердий продукт (950мг, 57%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  млн $^{-1}$  1,76 (s, 6H), 2,74 (s, 3H), 4,88 (s, 1H), 7,24 (d,  $J=1,51\text{Гц}$ , 1H), 7,27-7,30 (m, 2H).

Приклад А(30): Енантіомер 1 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідроксифеніл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідроксифеніл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он (120мг, Приклад А(22)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 115бар, 55% MeOH). (47мг, 1,89 хвилин час утримання, 100% е.н.).

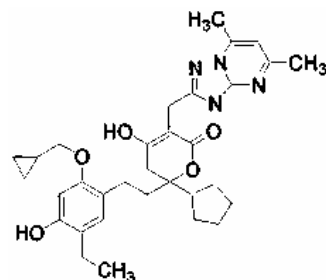
Приклад А(31): Енантіомер 2 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідроксифеніл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідроксифеніл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (120мг, Приклад А(22)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 115бар, 55% MeOH). (43мг, 3,429 хвилин час утримання, 99% е.н.).

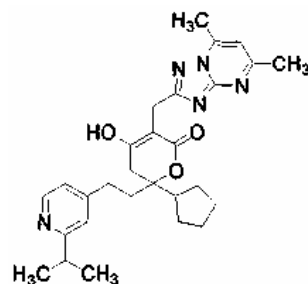
Приклад А(32): 6-Циклопентил-6-[2-(2-(циклопропілметокси)-5-етил-4-гідроксифеніл)етил]-3-[(5,7-

диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(22), причому (бромметил)-циклопропан застосовано замість етилідиду з етапу 1 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,02 (d,  $J=4,8\text{Гц}$ , 2H), 0,28 (d,  $J=8,6\text{Гц}$ , 2H), 0,75 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 0,80 (m, 1H), 1,18-1,51 (brm, 8H), 1,72 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,09-2,52 (m, 13H), 3,41 (d,  $J=6,8\text{Гц}$ , 2H), 3,47 (d,  $J=15,9\text{Гц}$ , 1H), 3,55 (d,  $J=15,9\text{Гц}$ , 1H), 6,08 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,56 (s, 1H). МС (ІРЕ): 561,25 (M+H) $^+$ .

Приклад А(33): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-(2-ізопропілпіридин-4-іл)етил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он

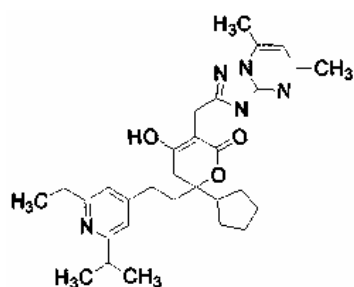


Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(10), причому 2-ізопропілпіридин застосовано замість 2,6-біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридину з етапу 2 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,10 (d,  $J=6,8\text{Гц}$ , 6H), 1,28-1,59 (br m, 8H), 2,03 (m, 2H), 2,31-2,54 (m, 10H), 2,67 (d,  $J=17,4\text{Гц}$ , 1H), 2,67 (m, 1H), 3,60 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 3,73 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 6,95 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 8,25 (d,  $J=5,8\text{Гц}$ , 1H), 10,85 (s, 1H).

Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,7\text{EtOAc}$ : С, 67,10; Н, 7,42; N, 12,70. Знайдено: С, 67,24; Н, 7,61; N, 12,68.

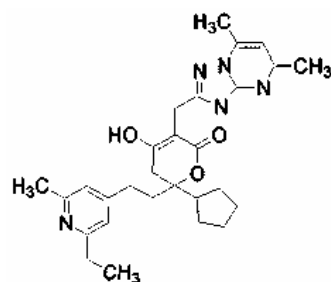
Приклад А(34): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-6-ізопропілпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он

127



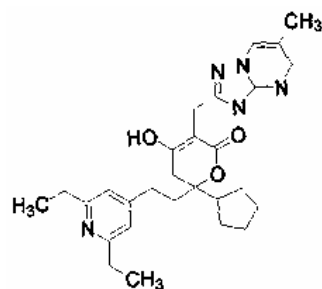
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(9), причому 2-етил-6-ізопропілпіридин застосовано замість 2,6-біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридину з етапу 2 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,03 (m, 9H), 1,24-1,55 (br m, 8H), 2,00 (m, 2H), 2,28-2,55 (m, 12H), 2,63 (d,  $J=17,4\text{Гц}$ , 1H), 2,79 (m, 1H), 3,57 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 3,69 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 6,77 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 10,79 (s, 1H). Аналіз розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,5\text{AcOH}$ : C, 67,98; H, 7,55; N, 12,79. Знайдено: C, 68,01; H, 7,74; N, 12,77.

Приклад А(35): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-6-метилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(9), причому 2-етил-6-метилпіридин застосовано замість 2,6-біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридину з етапу 2 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,93 (d,  $J=7,3\text{Гц}$ , 3H), 1,18-1,47 (br m, 8H), 1,90 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,23-2,46 (m, 12H), 2,56 (d,  $J=16,9\text{Гц}$ , 1H), 3,48 (d,  $J=16,4\text{Гц}$ , 1H), 3,61 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 6,68 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 10,67 (s, 1H). МС (ІРЕ): 490,20 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Приклад А(36): 6-Циклопентил-6-[2-(2,6-діетилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



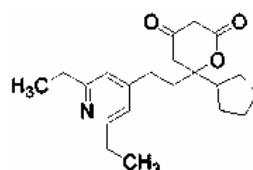
88909

128

Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(4), причому 6-циклопентил-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідрокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон з етапу 1 нижче застосовано до замість

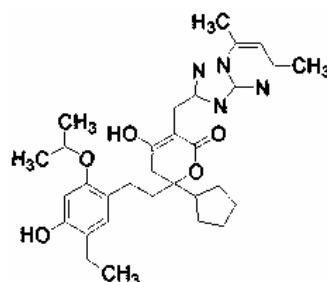
6-циклопентил-6-[2-(2-етил-5-метокси-піридин-4-іл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,93 (d,  $J=7,3\text{Гц}$ , 6H), 1,11-1,46 (br m, 8H), 1,87 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,21-2,33 (m, 4H), 2,41 (d,  $J=7,6\text{Гц}$ , 4H), 2,55 (d,  $J=17,7\text{Гц}$ , 1H), 3,48 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 3,58 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 6,68 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,67 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,5\text{AcOH}$ : C, 67,03; H, 7,18; N, 13,48. Знайдено: C, 67,09, H, 7,25; N, 13,41.

Етап 1: 6-Циклопентил-6-[2-(2,6-діетил-піридин-4-іл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому 2,6-діетил-піридин з етапу 1 прикладу А(17) застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 прикладу А(2).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,28 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 6H), 1,45-1,78 (br m, 10H), 1,96 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,79 (q,  $J=7,6\text{Гц}$ , 4H), 3,45 (m, 2H), 6,81 (s, 2H).

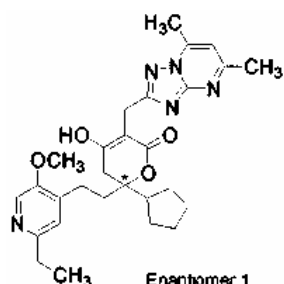
Приклад А(37): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-ізопропоксифеніл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(22), причому 2-йодпропан застосовано замість етилйодиду з етапу 1 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,06 (t,  $J=7,3\text{Гц}$ , 3H), 1,23 (t,  $J=6,1\text{Гц}$ , 3H), 1,28 (t,  $J=6,1\text{Гц}$ , 3H), 1,46-1,95 (br m, 8H), 1,95 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,39-2,64 (m, 12H), 2,80 (d,  $J=17,4\text{Гц}$ , 1H), 3,76 (d,  $J=15,9\text{Гц}$ , 1H), 3,85 (d,  $J=15,9\text{Гц}$ , 1H), 4,40 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 10,95 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,3\text{EtOAc}$ : C, 67,25; H, 7,43; N, 9,74. Знайдено: C, 67,00; H, 7,44; N, 9,72.

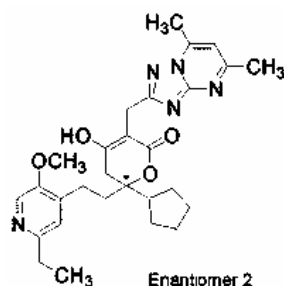
Приклад А(38): Енантіомер 1 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-5-метокси-піридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он

129



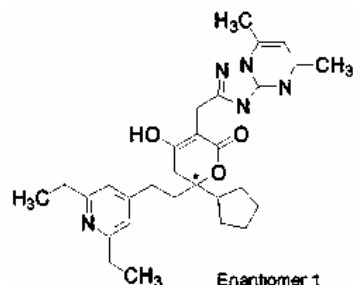
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-5-метоксипіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (75мг, Приклад А(3)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AD-H, 140бар, 35% MeOH). (21мг, 3,758 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(39): Енантіомер 2 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-5-метоксипіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-5-метоксипіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он (75мг, Приклад А(3)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AD-H, 140бар, 35% MeOH). (21мг, 6,142 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(40): Енантіомер 1 6-Циклопентил-6-[2-(2,6-діетилпіридин-4-іл)етил]-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



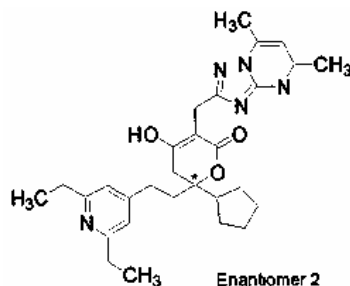
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-6-[2-(2,6-діетилпіридин-4-іл)етил]-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (60мг, Приклад А(17)), застосовуючи хіральну

88909

130

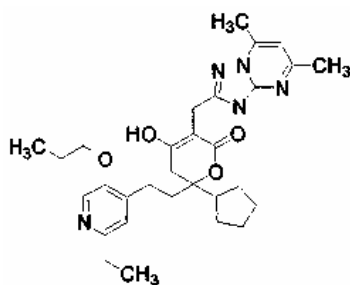
ВЕРХ (Chiralpak AD-H, 140бар, 35% MeOH). (12мг, 3,23 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(41): Енантіомер 2 6-Циклопентил-6-[2-(2,6-діетилпіридин-4-іл)етил]-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону



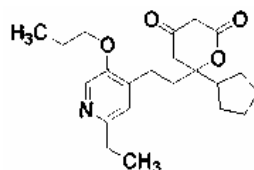
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-6-[2-(2,6-діетилпіридин-4-іл)етил]-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (60мг, Приклад А(17)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AD-H, 140бар, 35% MeOH). (9мг, 6,46 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(42): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-5-пропокси-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



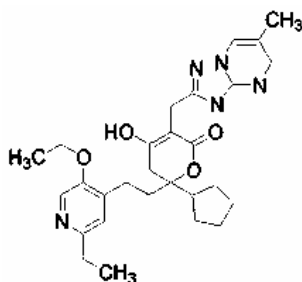
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 6-циклопентил-6-[2-(2-етил-5-пропокси-піридин-4-іл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон з етапу 1 нижче застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,06 (t,  $J=7,3\text{Гц}$ , 3H), 1,26 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,51-1,87 (br m, 10H), 2,25 (m, 2H), 2,52-2,91 (m, 13H), 3,84 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 3,94 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 4,06 (t,  $J=6,3\text{Гц}$ , 2H), 7,17 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 12,02 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$ : C, 65,74; H, 7,47; N, 12,78. Знайдено: C, 65,68; H, 7,27; N, 12,80.

Етап 1: 6-Циклопентил-6-[2-(2-етил-5-пропокси-піридин-4-іл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон



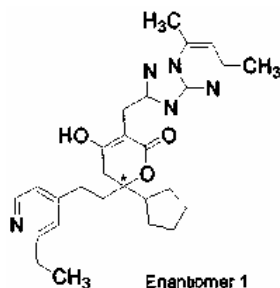
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому 1-йодпропан застосовано замість метилйодиду з етапу 1 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,05 (t,  $J=7,3\text{Гц}$ , 3H), 1,26 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,45-1,99 (br m, 12H), 2,33 (m, 1H), 2,62-2,76 (m, 6H), 3,43 (s, 2H), 3,99 (t,  $J=6,6\text{Гц}$ , 2H), 6,90 (s, 1H), 8,06 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ : C, 70,07; H, 8,39; N, 3,71. Знайдено: C, 70,10; H, 8,36; N, 3,34.

Приклад А(43): 6-Циклопентил-6-[2-(5-етокси-2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



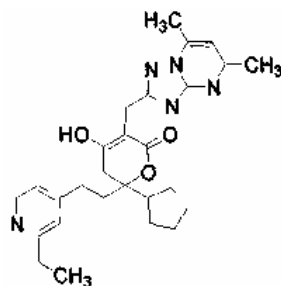
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(4), причому 6-циклопентил-6-[2-(5-етокси-2-етилпіридин-4-іл)етил]-дигідро-піран-2,4-діон з етапу 1 прикладу А(27) застосовано до замість 6-циклопентил-6-[2-(2-етил-5-метокси-піридин-4-іл)етил]-дигідро-піран-2,4-діону.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,21 (t,  $J=7,3\text{Гц}$ , 3H), 1,34 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,42-1,79 (br m, 8H), 2,09 (m, 2H), 2,41-2,85 (m, 10H), 3,78 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 3,85 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 4,11 (q,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 7,12 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 10,94 (s, 1H). МС (ІРЕ): 506,20 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Приклад А(44): Енантіомер 1 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону



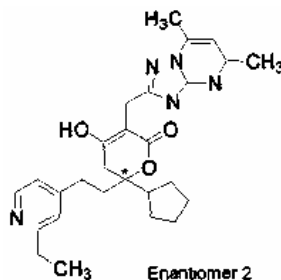
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (60мг, з етапу 1 нижче), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 100бар, 60% MeOH). (28мг, 1,48 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Етап 1: 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



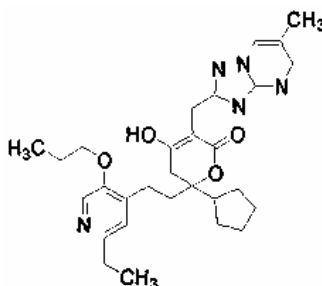
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(9), причому 2-етилпіридин застосовано замість 2,6-біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридину з етапу 2 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,24 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,44-1,75 (br m, 8H), 2,2 (m, 2H), 2,50-2,86 (m, 13H), 3,76 (d,  $J=16,0\text{Гц}$ , 1H), 3,89 (d,  $J=16,0\text{Гц}$ , 1H), 7,11 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 11,12 (s, 1H). МС (ІРЕ): 476,25 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Приклад А(45): Енантіомер 2 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (60мг, з етапу 1 прикладу А(44)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 100бар, 60% MeOH). (21мг, 1,83 хвилин час утримання, 98,4% е.н.).

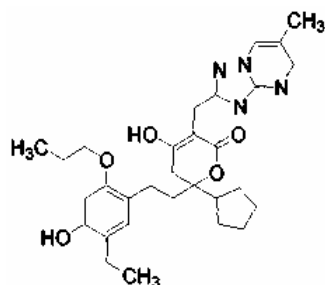
Приклад А(46): 6-Циклопентил-6-[2-(2-етил-5-пропокси-піридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(4), причому 6-циклопентил-6-[2-(2-етил-5-пропокси-піридин-4-іл)етил]-дигідро-піран-2,4-діон з етапу 1 прикладу А(42) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(2-етил-5-метокси-піридин-4-іл)етил]-дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-

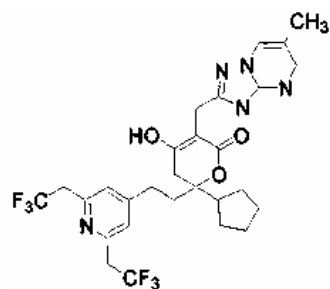
діону.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,20 (t,  $J=7,3\text{Гц}$ , 3H), 1,40 (t,  $J=7,3\text{Гц}$ , 3H), 1,61-1,96 (br m, 10H), 2,29 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,60-2,90 (m, 6H), 3,02 (d,  $J=17,4\text{Гц}$ , 1H), 3,97 (d,  $J=15,9\text{Гц}$ , 1H), 4,04 (d,  $J=15,9\text{Гц}$ , 1H), 4,20 (d,  $J=6,3\text{Гц}$ , 2H), 7,30 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 11,16 (s, 1H). МС (ІРЕ): 520,20 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Приклад А(47) 6-Циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропоксифеніл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



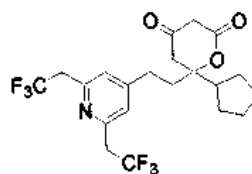
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(4), причому 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон з етапу 5 прикладу А(1) нижче застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(2-етил-5-метоксипіридин-4-іл)етил]дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діону.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0,85(t,  $J=7,3\text{Гц}$ , 3H), 0,92 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,27-1,60 (m, 10H), 1,88 (m, 2H), 2,25-2,44 (m, 9H), 2,64 (d,  $J=17,7\text{Гц}$ , 1H), 3,66 (m, 4H), 6,27 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 10,82 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$ : С, 66,72; Н, 7,20, N, 10,37. Знайдено: С, 66,55; Н, 7,14; N, 10,39.

Приклад А(48): 6-[2-[2,6-Біс(2,2,2-трифлуоретил)піридин-4-іл)етил]-6-циклопентил-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



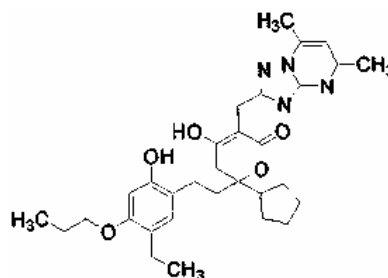
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(4), причому 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон з етапу 1 нижче застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(2-етил-5-метоксипіридин-4-іл)етил]дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діону.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,21-1,56 (br m, 8H), 1,93 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,24-2,58 (m, 4H), 2,67 (d,  $J=14,6\text{Гц}$ , 1H), 3,56-3,72 (m, 6H), 7,26 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). МС (ІРЕ): 598,10 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Етап 1: 6-[2-[2,6-Біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридин-4-іл]-етил]-6-циклопентил-дигідро-піран-2,4-діон



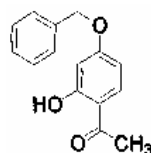
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому 4-бром-2,6-біс-(2,2,2-трифлуор-етил)-піридин з етапу 5 прикладу А(9) застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метоксипіридину з етапу 6 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,41-1,75 (br m, 8H), 1,96 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,70 (m, 4H), 3,44-3,61 (m, 6H), 7,10 (s, 2H).

Приклад А(49): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етил-2-гідрокси-4-пропоксифеніл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-2-гідрокси-4-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон з етапу 3 нижче застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,01 (m, 6H), 1,42-1,77 (m, 10H), 1,95 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,39-2,82 (m, 13H), 3,70-3,84 (m, 4H), 6,38 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,13 (s, 1H). МС (ІРЕ): 549,20 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Етап 1: 1-(4-Бензилокси-2-гідрокси-феніл)-етанон

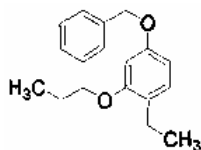


Калій карбонат (54г, 0,39мол) а потім бензилбромід (13,9мл, 0,12мол) додавали до розчину 2',4'-дигідроксіацетофенону (20г, 0,13мол) у ДМФ (180мл). Суміш перемішували протягом 5 годин та тоді розподіляли між водою та EtOAc. Органічний шар промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , 1Н  $\text{HCl}$ , розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до прозорого масла (23,7г, 81%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,56 (s, 3H), 5,02 (s, 2H), 6,51 (m, 2H),

135

7,33-7,43 (m, 5H), 7,64 (d, J=8,3Гц, 1H), 12,73 (s, 1H).

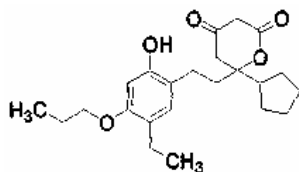
Етап 2: 4-Бензилокси-1-етил-2-пропокси-бензол



Калій карбонат (5,14г, 12,4ммол) а потім 1-йодпропан (1,33мл, 13,6ммол) додавали до розчину 1-(4-бензилокси-2-гідрокси-феніл)-етанону (3г, 12,4ммол) у ДМФ (30мл). Суміш перемішували протягом 15 годин та тоді розподіляли між водою та EtOAc. Органічний шар промивали 1Н НСІ, розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до рожевого масла. Очистка флеш-колонковою хроматографією (0% до 20% EtOAc у гексанах) дала білий твердий продукт (3, г, 99%).

Твердий продукт суспендували у триетилгліколі (15мл) та обробляли NaOH (1,23г, 31ммол) а потім гідазин моногідратом (1,79мл, 37ммол). Суміш гріли до 160 протягом 16 годин. Реакційну суміш виливали у 1Н НСІ та екстрагували EtOAc. Органічні екстракти промивали розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до прозорого масла. Очистка флеш-колонковою хроматографією (0% до 10% EtOAc у гексанах) дала заголовну сполуку як прозоре масло (2,5г, 76%)  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,04 (t, J=7,3Гц, 3H), 1,16 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,58 (q, J=7,6Гц, 2H), 3,88 (t, J=6,3Гц, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,48 (dd, J=8,1, 2,5Гц, 1H), 6,51 (d, J=2,3Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,1Гц, 1H), 7,30-7,44 (m, 5H).

Етап 3: 6-Циклопентил-6-[2-(5-етил-2-гідрокси-4-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон

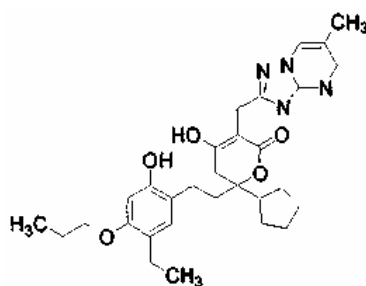


Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому 4-бензилокси-1-етил-2-пропокси-бензол застосовано замість 2-бензилокси-1-етил-4-пропокси-бензолу з етапу 3 цього прикладу  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,03 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,18 (m, 6H), 1,43-2,05 (m, 10H), 2,50-2,82 (m, 6H), 3,44 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,79 (s, 1H).

Приклад А(50): 6-Циклопентил-6-[2-(5-етил-2-гідрокси-4-пропокси-феніл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он

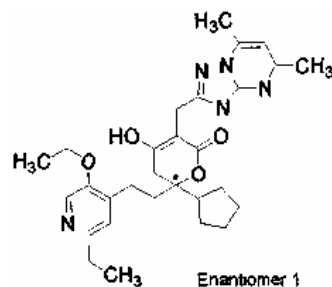
88909

136



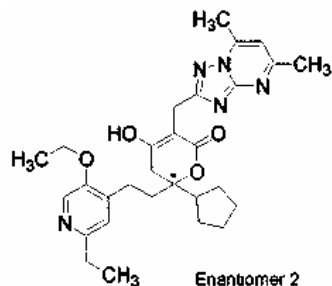
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(4), причому 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон з етапу 3 прикладу А(49) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(2-етил-5-метоксипіридин-4-іл)етил]дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діону.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0,85 (m, 6H), 1,25-1,62 (m, 10H), 1,83 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,25-2,65 (m, 7H), 3,61 (m, 2H), 3,67 (t, J=7,6Гц, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,70 (s, 1H). МС (ІРЕ): 535,20 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад А(51): Енантіомер 1 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етокси-2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етокси-2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (85мг, Приклад А(27)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AD-H, 140бар, 30% MeOH). (22мг, 5,38 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(52): Енантіомер 2 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етокси-2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он

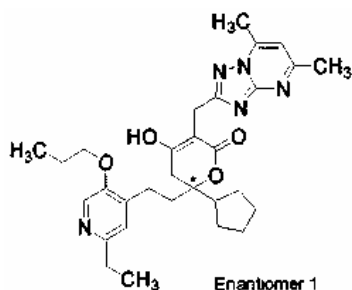


Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етокси-2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-

137

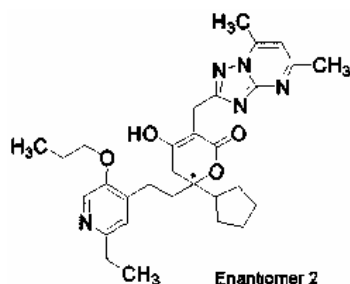
піран-2-ону (85мг, Приклад А(27)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AD-H, 140бар, 30% MeOH). (16мг, 7,21 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(53): Енантіомер 1 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-5-пропоксипіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-5-пропоксипіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (80мг, Приклад А(42)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AD-H, 140бар, 25% MeOH/0,1% ізопропіламін). (27мг, 6,91 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(54): Енантіомер 2 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-5-пропоксипіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он

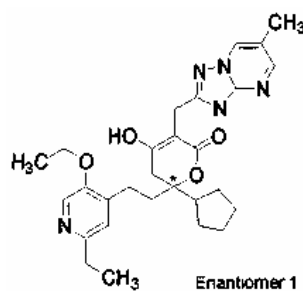


Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(2-етил-5-пропоксипіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (80мг, Приклад А(42)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AD-H, 140бар, 25% MeOH/0,1% ізопропіламін). (12,3мг, 8,91 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(55): Енантіомер 1 6-Циклопентил-6-[2-(5-етокси-2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он

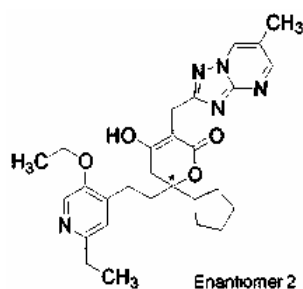
88909

138



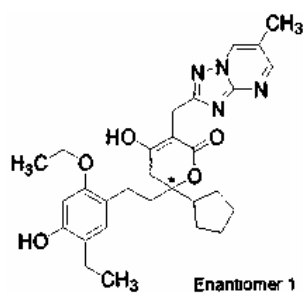
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-6-[2-(5-етокси-2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (33мг, Приклад А(43)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AD-H, 140бар, 30% MeOH). (9мг, 5,49 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(56): Енантіомер 2 6-Циклопентил-6-[2-(5-етокси-2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



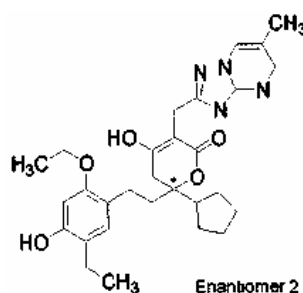
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-6-[2-(5-етокси-2-етилпіридин-4-іл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (33мг, Приклад А(43)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AD-H, 140бар, 30% MeOH). (9,5мг, 6,79 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(57): Енантіомер 1 6-Циклопентил-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідроксифеніл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



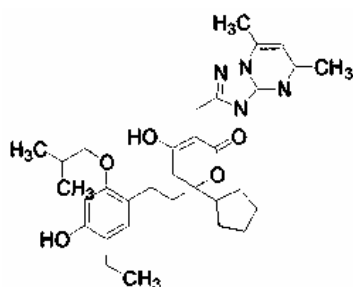
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідроксифеніл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (70мг, Приклад А(26)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 40% MeOH/0,1% ізопропіламін). (26мг, 1,73 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(58): Енантіомер 2 6-Циклопентил-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідроксифеніл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



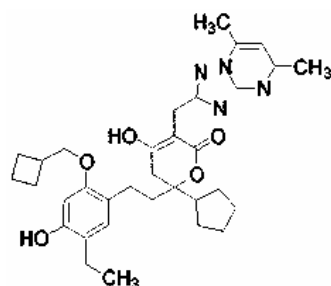
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-6-[2-(2-етокси-5-етил-4-гідроксифеніл)етил]-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (70мг, Приклад А(26)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 40% MeOH/0,1% ізопропіламін). (27мг, 9,35 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(59): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-ізобутоксифеніл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



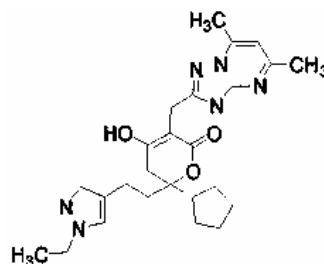
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 1-Йод-2-метил-пропан застосовано замість 1-Йодпропану з етапу 1 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00(d,  $J=6,8\text{Гц}$ , 6H), 1,17(t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,35-1,78 (m, 12H), 1,97 (t,  $J=8,5\text{Гц}$ , 2H), 2,07 (m, 1H), 2,35-2,77 (m, 10H), 3,61 (d,  $J=6,3\text{Гц}$ , 2H), 4,04 (d,  $J=15,4\text{Гц}$ , 1H), 4,13 (d,  $J=15,4\text{Гц}$ , 1H), 6,30 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

Приклад А(60): 6-[2-(2-(Циклобутилметокси)-5-етил-4-гідроксифеніл)етил]-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



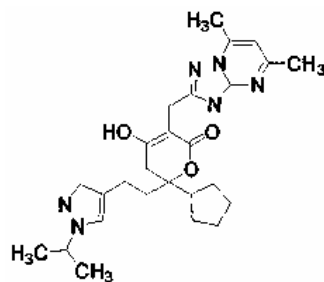
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому йодметил-циклобутан застосовано замість 1-Йодпропану з етапу 1 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,16 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,35-2,45 (m, 21H), 2,36-2,78 (m, 10H), 3,83 (d,  $J=6,5\text{Гц}$ , 2H), 4,07 (d,  $J=15,4\text{Гц}$ , 1H), 4,12 (d,  $J=15,4\text{Гц}$ , 1H), 6,31 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

Приклад А(61): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(1-етил-1Н-піразол-4-іл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



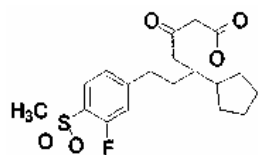
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 1-етил-4-йод-1Н-піразол (реф: Trofimenko, S. J. Am. Chem Soc 88, 558, 1966) застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,36 (t,  $J=7,4\text{Гц}$ , 3H), 1,57-1,69(m, 6H), 2,10-2,16 (m, 2H), 2,39-2,79 (m, 11H), 3,34 (brm, 2H), 3,74 (d,  $J=16,5\text{Гц}$ , 1H), 3,85 (d,  $J=16,5\text{Гц}$ , 1H), 4,01-4,12 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Приклад А(62): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-(1-ізопропіл-1Н-піразол-4-іл)етил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



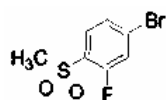
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1)Ь, причому 4-йод-1-ізопропіл-1Н-піразол (реф: Trofimenko, S. J. Am. Chem Soc 88, 558, 1966) застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,39 (d,  $J=6,6\text{Гц}$ , 6H), 1,57-1,72(m, 6H), 2,10-2,17 (m, 3H), 2,39-2,79 (m, 11H), 3,74 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 3,86 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 4,42448 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 10,74 (s, 1H).

Приклад А(63): 6-Циклопентил-6-[2-[3-флуор-4-(метилсульфоніл)феніл]етил]дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон



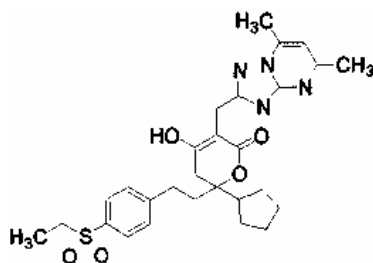
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(2), причому 4-бром-2-флуор-1-метансульфоніл-бензол з етапу 1 нижче застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,42-1,85 (brm, 8H), 1,97 (m, 2H), 2,29 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 1H), 2,79 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,44 (m, 2H).

Етап 1: 4-Бром-2-флуор-1-метансульфоніл-бензол



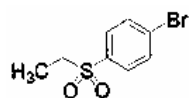
Заголовну сполуку отримували аналогічно етапу 1 прикладу B(2), причому 4-бром-2-флуорбензолсульфонілхлорид застосовували замість 4-бром-2-хлорбензолсульфонілхлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $300\text{МГц}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,34 (s, 3H), 7,57 (d,  $J=8,5$ , 2H), 7,76 (d,  $J=8,5$ , 2H), 8,14 (s, 1H).

Приклад A(64): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-[4-(етилсульфоніл)феніл]етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1), причому 1-бром-4-етансульфоніл-бензол з етапу 1 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $300\text{МГц}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,37 (t,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H), 1,40-2,19 (m, 13H), 2,58 (s, 3H), 2,73-2,99 (m, 7H), 3,02 (q,  $J=12,57\text{Гц}$ , 2H), 6,99 (s, 1H), 7,36 (dd,  $J=3,56\text{Гц}$ , 2H), 7,70 (dd,  $J=3,06\text{Гц}$ , 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ : C, 62,43; H, 6,36; N, 10,40. Знайдено: C, 62,25, H, 6,40, N, 10,34.

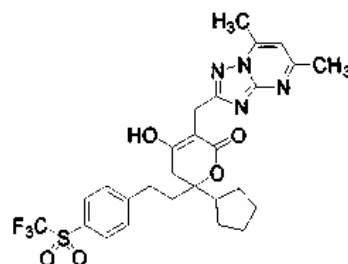
Етап 1: Бром-4-етансульфоніл-бензол



1-Бром-4-етилсульфаніл-бензол (5,0г) розчиняли в оцтовій кислоті та додавали калій перманганат як 3% розчин у воді (8мл). Реакційну суміш гріли до  $90^\circ\text{C}$  протягом 3 годин, після чого реак-

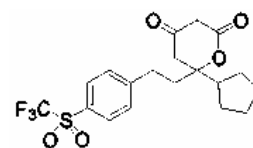
ційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розподіляли між етилацетатом та 2Н розчином  $\text{NaOH}$  (500м) кожн. Органічні розділяли та промивали вод (100мл), сушили натрій сульфат та очищали на biotage, елюючи 90:10 гексани:етилацетат, отримуючи заголовну сполуку як прозоре масло (2,70г).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $300\text{МГц}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,30 (t,  $J=7,85\text{Гц}$ , 3H), 3,02 (q,  $J=7,54\text{Гц}$ , 2H), 7,40 (m, 4H).

Приклад A(65): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-(2-[4-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]етил)-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



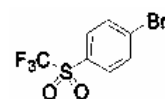
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1), причому 6-циклопентил-6-(2-[4-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]етил)дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон (Приклад A(66) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $300\text{МГц}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,35-2,23 (m, 11H), 2,58 (s, 3H), 2,73-2,89 (m, 7H), 3,03 (t,  $J=8,57\text{Гц}$ , 2H), 6,99 (s, 1H), 7,78 (d,  $J=2,56\text{Гц}$ , 2H), 8,10 (dd,  $J=2,36\text{Гц}$ , 2H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ : C, 56,04; H, 5,05; N, 9,68. Знайдено: C, 56,35; H, 5,20; N, 9,34.

Приклад A(66): 6-Циклопентил-6-(2-[4-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]етил)дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(2), причому 1-бром-4-трифлуорметансульфоніл-бензол з етапу 1 нижче застосовано замість (4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $300\text{МГц}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,35-2,33 (m, 11H), 2,80-3,15 (m, 6H), 7,75 (d,  $J=1,56\text{Гц}$ , 2H), 8,10 (d,  $J=1,56\text{Гц}$ , 2H).

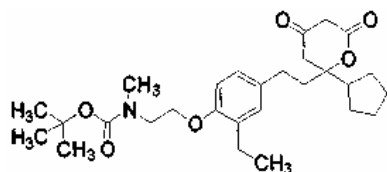
Етап 1: 1-Бром-4-трифлуорметансульфоніл-бензол



Заголовну сполуку отримували аналогічно етапу 1 з прикладу A(64), причому 1-бром-4-трифлуорметилсульфаніл-бензол застосовано замість 1-бром-4-етилсульфаніл-бензолу з етапу 1

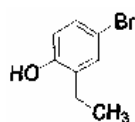
цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,80-7,93 (m, 4 H).

Приклад А(67): трет-Бутил 2-{4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфенокси}етил(метил)карбамат



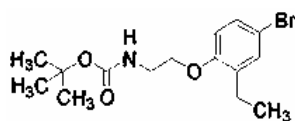
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому [2-(4-бром-2-етилфенокси)-етил]-метил-карбамової кислоти трет-бутиловий естер з етапу 3 нижче застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,16 (t,  $J=7,56\text{Гц}$ , 3H), 1,40-2,25 (m, 20H), 2,62-3,13 (m, 14H), 3,42 (q,  $J=8,54\text{Гц}$ , 2H), 3,84 (t,  $J=7,54\text{Гц}$ , 2H), 6,58 (d,  $J=2,06\text{Гц}$ , 1H), 6,66 (d,  $J=1,58\text{Гц}$ , 1H), 6,94 (s, 1H).

Етап 1: 4-Бром-2-етил-фенол



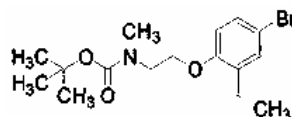
Розчин тетрабутиламоній триброміду (39,56г, 0,08мол) у  $\text{CHCl}_3$  (100мл) додавали при перемішуванні до розчину 2-етил-фенолу (10,0г, 0,08мол) у  $\text{CHCl}_3$  (100мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин та тоді гасили 5% розчином натрій тіосульфату (100мл). Двофазну суміш перемішували протягом 30 хвилин та тоді шари розділяли. Органічний шар промивали 1Н HCl, розсолом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до червоного масла. Очистка флеш-колонковою хроматографією (0% до 15% EtOAc у гексанах) дала продукт як масло (14г). РХ-МС : ХІАТ -VE=200 М/Е.

Етап 2: [2-(4-Бром-2-етил-фенокси)-етил]-карбамової кислоти трет-бутиловий естер



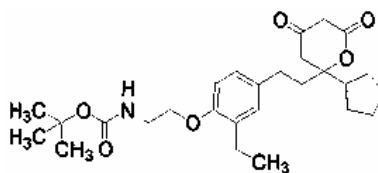
4-Бром-2-етил-фенол (1,75г, 8,70ммол) з етапу 1 вище розчиняли в ацетонітрилі (10мл) та додавали цезій карбонат (2,83г, 8,70ммол), а потім (2-Бром-етил)-карбамової кислоти трет-бутиловий естер (1,95г, 8,70ммол). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розподіляли між етилацетатом (200мл) та водою (200мл), органічні продукти відділяли та сушили магній сульфатом та концентрували до масла. Очистка флеш-колонковою хроматографією (0% до 30% EtOAc у гексанах) дала продукт як масло (1,0г.). РХ-МС : ХІАТ +VE=244 М/Е, мас - ВОС.

Етап 3: [2-(4-Бром-2-етил-фенокси)-етил]-метил-карбамової кислоти трет-бутиловий естер



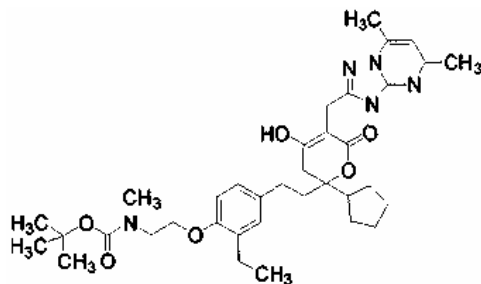
2-(4-Бром-2-етил-фенокси)-етил]-карбамової кислоти трет-бутилов естер (1,0г, 2,90ммол) розчиняли у ТГФ (50мл) та 60% NaH (128мг, 3,19ммол) додавали, а потім метилйодид (0,2мл, 3,19ммол). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розподіляли між етилацетатом (100мл) та водою (100мл), органічні продукти відділяли та сушили магній сульфатом та концентрували до прозорого масла. (1,3г). РХ-МС : електророзпилення +VE=380 М/Е, мас+натрій.

Приклад А(68): трет-Бутил 2-{4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфенокси}етилкарбамат



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому [2-(4-бром-2-етилфенокси)-етил]карбамової кислоти трет-бутиловий естер з етапу 2 прикладу А(67) застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,16 (t,  $J=7,56\text{Гц}$ , 3H), 1,40-2,22 (m, 20H), 2,60-3,10 (m, 11H), 3,39 (q,  $J=8,54\text{Гц}$ , 2H), 3,84 (t,  $J=7,54\text{Гц}$ , 2H), 6,56 (d,  $J=2,06\text{Гц}$ , 1H), 6,64 (d,  $J=1,58\text{Гц}$ , 1H), 6,94 (s, 1H).

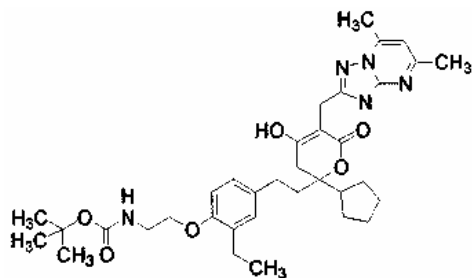
Приклад А(69): трет-Бутил 2-{4-[2-(2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфенокси}етил(метил)карбамат



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому трет-бутил 2-{4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфенокси}етил(метил)карбамат (Приклад А(67)) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20 (t,  $J=8,56\text{Гц}$ , 3H), 1,40-2,30 (m, 20H), 2,55-2,99 (m, 17H), 3,35 (q,  $J=9,54\text{Гц}$ , 2H), 3,90 (t,  $J=7,54\text{Гц}$ , 3H), 6,60 (d,

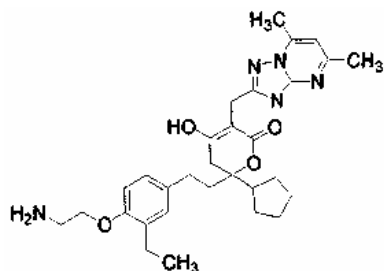
$J=1,56\text{Гц}$ , 1H), 6,67 (d,  $J=1,58\text{Гц}$ , 1H), 7,00 (m, 2H).  
Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_6$ : C, 66,74; H, 7,62; N, 10,81. Знайдено: C, 66,50; H, 7,40; N, 10,84.

Приклад А(70): трет-Бутил 2-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-етилфенокси]етилкарбамат



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому трет-бутил 2-[4-(2-{2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-етилфенокси]етилкарбамат (Приклад А(68)) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідропіран-2,4-діону у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20 (t,  $J=8,56\text{Гц}$ , 3H), 1,40-2,30 (m, 20H), 2,55-2,99 (m, 15H), 3,35 (q,  $J=9,54\text{Гц}$ , 2H), 3,90 (t,  $J=7,54\text{Гц}$ , 3H), 6,60 (d,  $J=1,56\text{Гц}$ , 1H), 6,67 (d,  $J=1,58\text{Гц}$ , 1H), 7,00 (m, 2H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_6$ : C, 66,33; H, 7,47; N, 11,05. Знайдено: C, 66,30; H, 7,40; N, 11,10.

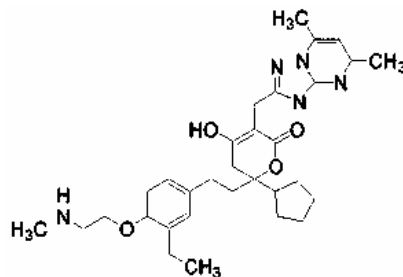
Приклад А(71): 6-[2-[4-(2-Аміноетокси)-3-етилфеніл]етил]-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



трет-Бутил 2-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-етилфенокси]етилкарбамат (Приклад А(70)) (250мг) розчиняли у 4Н НСІ у діоксані (10мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Після цього суміш концентрували та азеотропували кілька разів з дихлорметаном, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (235мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, MeOD):  $\delta$  1,18 (t,  $J=7,56\text{Гц}$ , 3H), 1,32-2,35 (m, 11H), 2,59-2,85 (m, 15H), 2,92 (dd,  $J=16,54\text{Гц}$ , 1H), 4,05 (t,  $J=7,54\text{Гц}$ , 2H), 6,55 (d,  $J=1,56\text{Гц}$ , 1H), 6,65 (d,  $J=1,56\text{Гц}$ , 1H), 6,95 (s, 1H), 6,99 (z, 1H).

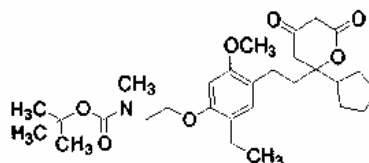
Приклад А(72): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-

іл)метил]-6-(2-{3-етил-4-[2-(метиламіно)етокси]феніл}етил)-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



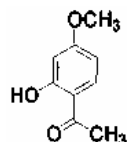
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(71), причому трет-бутил 2-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-етилфенокси]етил(метил)карбамат (Приклад А(69)) застосовано замість трет-бутил 2-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-етилфенокси]етилкарбамату у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, MeOD):  $\delta$  1,16 (t,  $J=8,54\text{Гц}$ , 3H), 1,32-2,35 (m, 11H), 2,40 (s, 3H), 2,59-2,75 (m, 14H), 2,92 (t,  $J=16,54\text{Гц}$ , 2H), 3,84 (t,  $J=7,54\text{Гц}$ , 2H), 6,55 (d,  $J=2,08\text{Гц}$ , 1H), 6,65 (d,  $J=2,56\text{Гц}$ , 1H), 6,95 (m, 2H).

Приклад А(73): трет-Бутил 2-[4-(2-{2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-етил-5-метоксифенокси]етил(метил)карбамат



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому [2-(4-бром-5-метокси-2-етил-фенокси)-етил]карбамової кислоти трет-бутиловий естер з етапу 5 нижче застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,16 (t,  $J=7,56\text{Гц}$ , 3H), 1,40-2,25 (m, 20H), 2,62-3,13 (m, 14H), 3,42 (q,  $J=8,54\text{Гц}$ , 2H), 3,84 (t,  $J=7,54\text{Гц}$ , 2H), 4,00 (s, 3H), 6,26 (s, 1H), 6,96 (s, 1H).

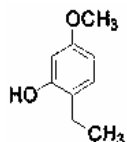
Етап 1: 1-(4-Метокси-2-гідрокси-феніл)-етанон



Калій карбонат (27,2г, 197ммоль), а потім метилйодид (4,1мл, 65,7ммоль) додавали до розчину 2',4-дигідроксіацетофенону (10,0г, 65,7ммоль) у ДМФ (100мл). Суміш перемішували протягом 4 годин та тоді розподіляли між водою та EtOAc. Органічний шар промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ ,

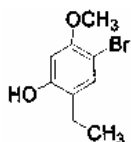
розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до прозорого масла (11,0г).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,60 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 6,51 (d, J=2,45Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,67Гц, 1H), 12,90 (s, 1H).

Етап 2: 5-Метокси-2-етил-фенол



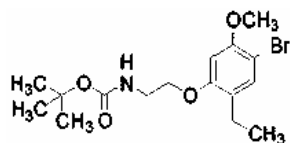
1-(4-Метокси-2-гідрокси-феніл)-етанон (11,0г) розчиняли у MeOH (100мл), обробляли 10мас.% Pd/C (4,0г, тип Degussa) та перемішували під воднем протягом 24 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар бромілериту, промиваючи EtOAc. Фільтрат концентрували, отримуючи продукт як масло (10,0г).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20 (t, J=7,85Гц, 3H), 2,60- (q, J=6,22 Гц 2H), 3,75 (s, 3H), 6,40 (dd, J=9,04Гц, 2,64Гц, 1H), 6,45 (d, J=2,64Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,29Гц, 1H), 12,90 (s, 1H).

Етап 3: 4-Бром-5-метокси-2-етил-фенол



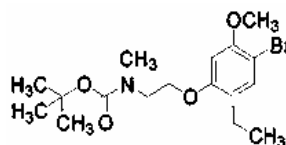
Розчин тетрабутиламоній триброміду (38,10г, 79ммол) у  $\text{CHCl}_3$  (100мл) додавали при перемішуванні до розчину 5-метокси-2-етил-фенолу (12,0г, 79ммол) у  $\text{CHCl}_3$  (90мл). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин та тоді гасили 5% розчином натрій тіосульфату (90 мл). Двофазну суміш перемішували протягом 30 хвилин та тоді шари розділяли. Органічний шар промивали 1Н HCl, розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до червоного масла. Очистка флеш-колонковою хроматографією (0% до 60% EtOAc у гексанах) дала продукт як масло (19г). PX-MC : XIAT -VE=230 M/E.

Етап 4: [2-(4-Бром-5-метокси-2-етил-фенокси)-етил]-карбамової кислоти трет-бутилов естер



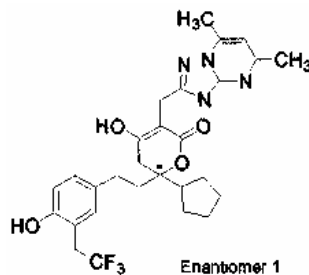
4 Бром-5-метокси-2-етил-фенол (10,0г, 43ммол) з етапу 3 вище розчиняли у ДМФ (100мл) та додавали цезій карбонат (21,17г, 65ммол), а потім (2-бром-етил)-карбамової кислоти трет-бутиловий естер (21,17г, 65ммол). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розподіляли між етилацетатом (200мл) та 10% лимонною кислотою (200мл), органічні продукти відділяли та сушили магній сульфатом та концентрували до масла. Очистка флеш-колонковою хроматографією (0% до 30% EtOAc у гексанах) дала продукт як масло (10,0г). PX-MC : XIAT +VE=375 M/E.

Етап 5: [2-(4-Бром-5-метокси-2-етил-фенокси)-етил]-метил-карбамової кислоти трет-бутиловий естер



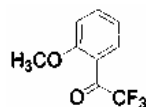
2-(4-Бром-5-метокси-2-етил-фенокси)-етил]-карбамової кислоти трет-бутилов естер (5,0г, 13,4ммол) розчиняли у ТГФ (50мл) та додавали 60% NaH (804мг, 20,1ммол), а потім метилйодид (1,3мл, 20,1ммол) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розподіляли між етилацетатом (100мл) та 1Н лимонною кислотою (100мл), органічні продукти відділяли та сушили магній сульфатом та концентрували до чистого масла. (6,0г). PX-MC : XIAT +VE=389 M/E.

Приклад А(74): Енантіомер 1 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-{2-[4-гідрокси-3-(2,2,2-трифлуоретил)феніл]етил}-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-{2-[4-гідрокси-3-(2,2,2-трифлуоретил)феніл]етил}-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (100мг, з етапу 9 нижче), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 100бар, 30% MeOH). (26мг, 1,677 хвилин час утримання, 100% е.н.).

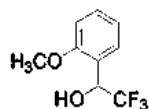
Етап 1: 2,2,2-трифлуор-1-(2-метоксифеніл)етанон.



2 Метокси феніл магній бромід (35мл) додавали повільно до розчину метилтрифлуорацетату (5,0г) у діетиловому етері (100мл) при -78°C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 12 годин та гасили насиченим розчином амоній хлориду (100мл). Суміш тоді розподіляли між етилацетатом (500мл) та водою (250мл) органічні продукти відділяли та сушили магній сульфатом, фільтрували та концентрували під вакуумом. Сирий залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 100% гексанів, 90:10 та 80:20 сумішами гексани:етилацетат, отримуючи

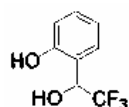
заголовну сполуку як жовте масло. (4,0г).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,57 (s, 3H), 7,00 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,63, (d,  $J=2,54\text{Гц}$ , 2H).

Етап 2: 2,2,2-трифлуор-1-(2-метоксифеніл)етанол



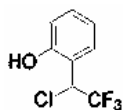
10% Паладій на вугіллі (1,5г) додавали до розчину 2,2,2-трифлуор-1-(2-метоксифеніл)етанолу (3,0г) у метанолі (50мл). Утворене було гідрогенат при кімнатній температурі протягом 12 годин. Після чого каталізатор фільтрували off через шар броунмілериту та розчинник концентрували під вакуумом. Сир очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 100% гексани 80:20 гексани:етилацетат, отримуючи заголовну сполуку як жовте масло (3,0г).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,75 (d,  $J=2,56\text{Гц}$ , 1H), 3,96 (s, 3H), 5,35 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,50 (m, 2H).

Етап 3: 2-(2,2,2-трифлуор-1-гідроксіетил)фенол



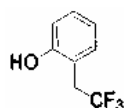
Бор трибромід (10мл) (1M soln у ДХМ) додавали до розчину 2,2,2-трифлуор-1-(2-метоксифеніл)етанолу (1,5г) у дихлорметані (20мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 56 годин. Суміш тоді розподіляли між ДХМ (100мл) та 1N HCl (100мл), органічні продукти промивали водою (100мл), сушили магній сульфатом, фільтрували та розчинник видаляли під вакуумом, отримуючи заголовну сполуку як прозор жовт масл (1,5г).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,50 (bs, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,73 (bs, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,32 (d,  $J=2,56\text{Гц}$ , 1H), 7,45 (m, 1H).

Етап 4: 2-(1-хлор-2,2,2-трифлуоретил)фенол



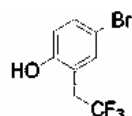
Тіонілхлорид (2,28мл) додавали до розчину 2-(2,2,2-трифлуор-1-гідроксіетил)фенолу (3,0г) та піридину (1,23мл) у толуолі (50мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, після чого толуол видаляли під вакуумом та залишок розподіляли між етилацетатом (100мл) та 1N HCl (100мл). Органічні продукти відділяли та сушили магній сульфатом, фільтрували та розчинник видаляли під вакуумом, отримуючи заголовну сполуку як прозоре масло (3,0г).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,93 (m, 1H), 6,90 (d,  $J=4,52\text{Гц}$ , 1H), 7,10 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,69 (m, 1H).

Етап 5: 2-(2,2,2-трифлуоретил)фенол



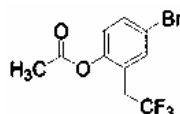
Натрій боргідрид (.930г) додавали до розчину 2-(1-хлор-2,2,2-трифлуоретил)фенолу (2,6г) у ТГФ (30мл). Реакційну суміш тоді перемішували протягом 14 годин при кімнатній температурі в атмосфері азоту, після чого реакційну суміш гасили 1N HCl (50мл) та розподіляли між 1N HCl (100мл) та етилацетатом (200мл), органічні продукти відділяли та сушили магній сульфатом, фільтрували та розчинник випарювали під вакуумом, отримуючи заголовну сполуку як напівтвердий продукт (2,4г).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,50 (q,  $J=21,06\text{Гц}$ , 2H), 6,80 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,25 (m, 2H).

Етап 6: 4-бром-2-(2,2,2-трифлуоретил)фенол



Тетрабутиламоній трибромід (6,56г) розчиняли у хлороформі (50мл) та додавали краплями до розчину 2-(2,2,2-трифлуоретил)фенолу (2,4г) у хлороформі (50мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого 5% розчин натрій тіосульфату (100мл) додавали та утворене перемішували протягом 30 хвилин. Суміш тоді розподіляли між дихлорметаном (100мл) та 1N HCl (200мл). Органічні продукти відділяли та сушили магній сульфатом. Розчинник тоді видаляли під вакуумом, сирій залишок тоді очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 90:10 гексани:етилацетат, отримуючи заголовну сполуку як жовте масло (3,24г).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,50 (q,  $J=21,48\text{Гц}$ , 2H), 6,70 (d,  $J=2,54\text{Гц}$ , 1H), 7,32 (d,  $J=2,54\text{Гц}$ , 1H), 7,45 (s, 1H).

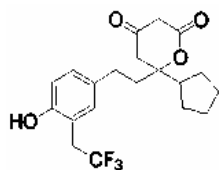
Етап 7: Оцтової кислоти 4-бром-2-(2,2,2-трифлуор-етил)-феніловий естер



Ацетилхлорид (0,91мл, 12,8ммол), а потім триетиламін (1,8мл, 12,8ммол) додавали при перемішуванні до розчину 4-бром-2-(2,2,2-трифлуоретил)фенолу (2,55г, 10,7ммол) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл). Реакційну суміш перемішували протягом 45 хвилин та тоді розподіляли між 1N HCl та EtOAc. Органічний шар промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , розсолем сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували. Очистка флеш-колонковою хроматографією (0% до 20% EtOAc у гексанах) дала продукт як прозоре масло (2,50г). PX-MC : XIAT 297 MN+.

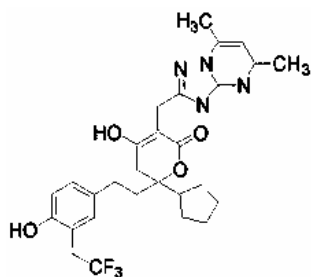
Етап 8: 6-Циклопентил-6-{2-[4-гідрокси-3-(2,2,2-трифлуоретил)феніл]етил}дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон

151



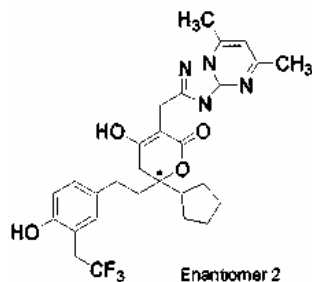
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(2), причому оцтової кислоти 4-бром-2-(2,2,2-трифлуор-етил)-феніловий естер з етапу 7 вище застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,35-1,70 (brm, 6H), 1,93, (brm, 2H), 2,04-2,21 (brm, 3H), 2,83-3,12 (brm, 8H), 6,78 (dd,  $J=2,81\text{Гц}$  2H), 6,99 (s, 1H). МС(XIAT): 385 (M-H).

Етап 9: 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-[4-гідрокси-3-(2,2,2-трифлуоретил)феніл]етил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1) де, 6-циклопентил-6-[2-[4-гідрокси-3-(2,2,2-трифлуоретил)феніл]етил]дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}$ ):  $\delta$  1,40-1,90 (brm, 8H), 1,99-2,28 (brm, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,73 (m, 5H), 3,00(m, 2H); 3,10 (m, 2H), 3,47 (m, 3H), 6,79 (m, 2H), 7,05(m, 2H), 8,83 (bs, 1H), 10,0 (bs, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}_4\text{F}_3$ : C, 61,76; H, 5,74, N, 10,29. Знайдено: C, 61,50; H, 5,50, N, 10,14.

Приклад A(75): Енантіомер 2 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-[4-гідрокси-3-(2,2,2-трифлуоретил)феніл]етил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



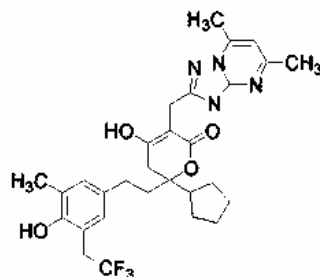
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-[4-гідрокси-3-(2,2,2-трифлуоретил)феніл]етил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (100мг, з етапу 9 прикладу A(74), за-

88909

152

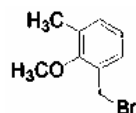
стосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 100бар, 30% MeOH). (27мг, 3,566 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад A(76): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-[4-гідрокси-3-метил-5-(2,2,2-трифлуоретил)феніл]етил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



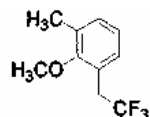
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1), причому 2-бензилокси-5-йод-1-метил-3-(2,2,2-трифлуор-етил)-бензол з етапу 5 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,35-1,80 (m, 8H), 2,00-2,40 (m, 6H), 2,58 (s, 3H), 2,80 (m, 7H), 3,10 (t,  $J=7,06\text{Гц}$ , 2H), 3,20 (q,  $J=10,47\text{Гц}$ , 2H), 6,52 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 8,82 (s, 2H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ : C, 62,36; H, 5,95; N, 10,03. Знайдено: C, 62,30; H, 5,83; N, 10,16.

Етап 1: 1-Бромметил-2-метокси-3-метил-бензол



2-5-Диметиланізол (10,0г, 73ммол) розчиняли у  $\text{CCl}_4$  (100мл) та NBS (26,26г, 147ммол), а потім додавали бензоїл пероксид (884мг, 5ммол%). Реакційну суміш гріли до кипіння під зворотним холодильником та перемішували протягом 48 годин, після чого суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали флеш-колонковою хроматографією (0% до 30% EtOAc у гексанах), отримуючи продукт як білий твердий продукт (19,3г.). РХ-МС: XIAT - VE=213

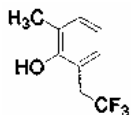
Етап 2: 2-Метокси-1-метил-3-(2,2,2-трифлуоретил)-бензол



Триметил(трифлуорметил)силан (25,39мл, 162,5ммол) додавали при перемішуванні до суміші 1-бромметил-2-метокси-3-метил-бензолу (19г, 65ммол), KF (9,44г, 162,5ммол), CuI (37,10г, 195ммол) у ДМФ (75мл) та NMP (75мл) Реакційну суміш гріли до  $55^\circ\text{C}$  під азотом протягом 15 годин. Суміш виливали у воду, підлужували 1Н NaOH та

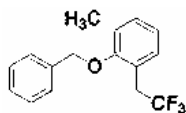
екстрагували EtOAc. Органічні шари промивали розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до чорного масла. Флеш-колонкова хроматографія (0% до 60% EtOAc у гексанах) дала продукт як жовте масло (12,0г). PX-MC: XIAT -VE=203

Етап 3: 2-Метил-6-(2,2,2-трифлуор-етил)-фенол



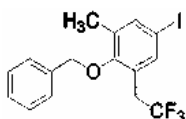
2-Метокси-1-метил-3-(2,2,2-трифлуор-етил)-бензол (6,0г) розчиняли у дихлорметані (100мл) та додавали  $\text{BBr}_3$  (100мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, після чого повільно гасили  $\text{HCl}$ . Суміш тоді підлужували 2Н розчином  $\text{NaOH}$  та органічні продукти відкидали. Водний шар підкислювали 1Н  $\text{HCl}$  та продукт екстрагували етилацетатом, отримуючи заголовну сполуку як коричневе масло (4,43г). PX-MC: XIAT-VE=189

Етап 4: 2-Бензилокси-1-метил-3-(2,2,2-трифлуор-етил)-бензол



Калій карбонат (953мг, 6,89ммол), а потім бензилобромід (0,8мл, 6,89ммол) додавали до розчину 2-метил-6-(2,2,2-трифлуор-етил)-фенолу (1,78г, 6,89ммол) у ДМФ (20мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин та тоді розподіляли між водою та EtOAc. Органічний шар промивали 1Н  $\text{HCl}$ , розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до коричневого масла. Очистка флеш-колонковою хроматографією (0% до 20% EtOAc у гексанах) дала продукт як прозоре масло (2,1г). PX-MC: XIAT -VE=279

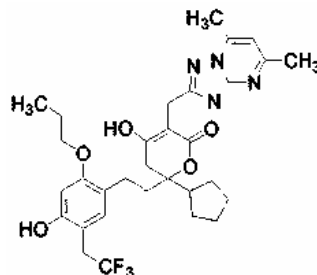
Етап 5: 2-Бензилокси-5-йод-1-метил-3-(2,2,2-трифлуор-етил)-бензол



Розчин йоду (1,52г, 6,0ммол) у  $\text{CHCl}_3$  (80мл) додавали краплями при перемішуванні до суміші 2-бензилокси-1-метил-3-(2,2,2-трифлуор-етил)-бензолу (2,1г, 6,0ммол), аргентум трифлуорацетату (1,33г, 6,0ммол) у  $\text{CHCl}_3$  (20мл). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Суміш фільтрували через шар броунмілериту, промиваючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Фільтрат промивали насиченим  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до біло-жовтого твердого продукту (1,68г). PX-MC: XIAT -VE=405

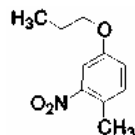
Приклад A(77): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-[4-гідрокси-2-пропокси-5-

(2,2,2-трифлуоретил)феніл]етил}-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



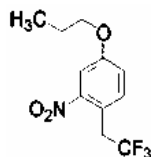
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1), причому 1-бензилокси-4-йод-5-пропокси-2-(2,2,2-трифлуор-етил)-бензол з етапу 4 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,98 (t, J=6,79Гц, 3H), 1,40-2,40 (m, 10H), 2,50-2,75 (m, 10H), 3,10 (q, J=10,06Гц, 2H), 3,78 (t, J=8,56Гц, 2H), 6,12 (s, 1H), 6,99 (m, 2H), 10,12 (bs, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ : C, 61,73; H, 6,19; N, 9,29. Знайдено: C, 61,60; H, 6,24; N, 9,39.

Етап 1: 1-Метил-2-нітро-4-пропокси-бензол



Калій карбонат (13,5г, 0,098 мол), а потім 1-йодпропан (9,56мл, 0,098мол) додавали до розчину 4-метил-3-нітро-фенолу (15г, 0,098мол) у ДМФ (100мл). Суміш перемішували протягом 5 годин та тоді розподіляли між водою та EtOAc. Органічний шар промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до прозорого масла (17,5г).

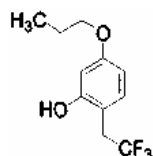
Етап 2: 2-Нітро-4-пропокси-1-(2,2,2-трифлуор-етил)-бензол



1-Метил-2-нітро-4-пропокси-бензол (17,0г, 87ммол) розчиняли у  $\text{CCl}_4$  (100мл) та NBS (15,58г, 87ммол), а потім додавали бензоїл пероксид (1,0г 5мол%). Реакційну суміш гріли до кипіння під зворотним холодильником та перемішували протягом 24 годин, після чого суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Фільтрат концентрували та очищали флеш-колонковою хроматографією (0% до 5% EtOAc у гексанах), отримуючи бромід як білий твердий продукт (7,0г). Триметил(трифлуорметил)силан (4,8мл, 31,9ммол) додавали при перемішуванні до суміші броміду (7,0г, 25,5ммол),  $\text{KF}$  (1,85г, 31,9ммол),  $\text{CuI}$  (7,28г, 38,25ммол) у ДМФ (50мл) та NMP (50мл). Реакційну суміш гріли до  $55^\circ\text{C}$  під азотом

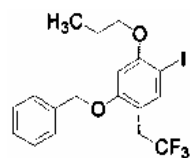
протягом 15 годин. Суміш виливали у воду, підлужували 1Н NaOH та екстрагували EtOAc. Органічні шари промивали розсолем, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували до чорного масла та очищали флеш-колонковою хроматографією (0% до 10% EtOAc у гексанах), отримуючи продукт як жовте масло (3,0г).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,06 (t,  $J=6,79\text{Гц}$ , 3H), 1,80 (m, 2H), 3,68 (q,  $J=10,47\text{Гц}$ , 2H), 3,78 (t,  $J=8,56\text{Гц}$ , 2H), 6,76 (d,  $J=2,33\text{Гц}$ , 1H), 7,33 (d,  $J=2,33\text{Гц}$ , 1H), 7,69 (s, 1H).

Етап 3: 5-Пропокси-2-(2,2,2-трифлуор-етил)-фенол



2-Нітро-4-пропокси-1-(2,2,2-трифлуор-етил)-бензол (3,0г) розчиняли в етанолі (50мл) та додавали 10% паладій на вугіллі (1,0г). Суміш гідрогенували застосуванням балону протягом 5 годин, після чого каталізатор відфільтровували через шар броунмілериту. Фільтрат концентрували та очищали флеш-колонковою хроматографією (0% до 60% EtOAc у гексанах), отримуючи анілін як жовте масло (2,5г). Цей анілін суспендували у  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2,05мл у 5мл води) та охолоджували до  $-5^\circ\text{C}$ . Натрій нітрит (814мг у воді 5мл) додавали краплями. Суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом ще 30 хвилин та тоді суміш додавали до розчину сульфатної кислоти (19мл у 100мл води). Суміш гріли до  $80^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та продукт екстрагували, застосовуючи етилацетат. Органічні продукти відділяли та сушили магній сульфатом та розчинник концентрували. Залишок очищали флеш-колонковою хроматографією (0% до 60% EtOAc у гексанах), отримуючи червоний твердий продукт (500мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,06 (t,  $J=6,79\text{Гц}$ , 3H), 1,80 (m, 2H), 3,46 (q,  $J=10,33\text{Гц}$ , 2H), 3,92 (t,  $J=8,86\text{Гц}$ , 2H), 6,26 (d,  $J=2,33\text{Гц}$ , 1H), 6,48 (s, 1H), 7,10 (d,  $J=2,33\text{Гц}$ , 1H), 8,40 (bs, 1H).

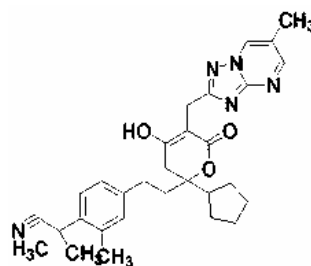
Етап 4: 1-Бензилокси-4-йод-5-пропокси-2-(2,2,2-трифлуор-етил)-бензол



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(76), причому 5-пропокси-2-(2,2,2-трифлуор-етил)-фенол з етапу 3 вище застосовано замість 2-метил-6-(2,2,2-трифлуор-етил)-фенолу з етапу 4 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,06 (t,  $J=6,79\text{Гц}$ , 3H), 1,80 (m, 2H), 3,46 (q,  $J=10,56\text{Гц}$ , 2H), 4,00 (t,  $J=8,56\text{Гц}$ , 2H), 4,99 (з, 2H), 6,65 (з, 1H), 7,26-7,42 (m, 6H).

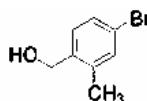
Приклад А(78): 2-[4-(2-[2-Циклопентил-4-гідрокси-5-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-

а]піримідин-2-іл)метил]-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-метилфеніл]-2-метилпропаннітрил



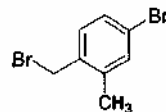
6-Метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегід (0,11г, 0,7ммол) додавали до розчину 2-[4-[2-(2-циклопентил-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)-етил]-2-метил-феніл]-2-метил-пропіонітрилу (0,16г, 0,5ммол, з етапу 5 нижче) у MeOH (4мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин та тоді обробляли бордиметиламиновим комплексом (34мг, 0,6ммол). Через 15 годин реакційну суміш фільтрували через спечене скло, промиваючи MeOH. Фільтрат концентрували до жовтого масла. Очистка препаративною ВЕРХ дала продукт як білий порошок (32мг, 14% виходу).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 1,35-1,46 (2H, m) 1,75 (6H, s) 1,77-1,81 (2H, m) 1,93-2,04 (3H, m) 2,35-2,46 (2H, m) 2,48 (3H, s) 2,52-2,56 (2H, m) 2,59 (3H, s) 2,61-2,78 (4H, m) 4,10 (2H, d,  $J=8,08\text{Гц}$ ), 6,96-7,02 (2H, m) 7,15-7,23 (1H, m) 8,57-8,63 (1H, m) 8,69 (1H, d,  $J=2,53\text{Гц}$ ). МС (ІРЕ): 512 (М-Н).

Етап 1: (4-Бром-2-метил-феніл)-метанол



4-Бром-2-метил-бензойну кислоту (9,88г, 45,9ммол) розчиняли у ТГФ (100мл) та розчин охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . До цього розчину додавали розчин 1М  $\text{BH}_3\text{TГФ}$  (91,89мл, 91,89ммол) при  $0^\circ\text{C}$  та розчин енергійно перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли холодною водою (20мл), промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , тоді екстрагували етером 3 рази (300мл). Поєднаний органічний етер промивали розсолем (250мл), сушили  $\text{MgSO}_4$  та концентрували під вакуумом. Залишок очищали флеш-колонковою хроматографією (25% до 55% EtOAc у гексані), отримуючи білий твердий продукт (8,24г, 90% виходу).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,32 (2H, s) 4,64 (1H, d,  $J=5,81\text{Гц}$ ) 7,20-7,26 (2H, m) 7,30 - 7,36 (1H, m).

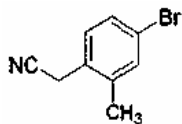
Етап 2: 4-Бром-1-бромметил-2-метил-бензол



Трифенілфосфін (11,35 г, 43,27ммол), а потім карбон тетрабромід (14,35 г, 43,27ммол) додавали до розчину (4-бром-2-метил-феніл)-метанолу (7,25 г, 36ммол) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл). Суміш перемішували

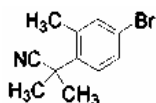
при кімнатній температурі протягом 5 годин. Розчин концентрували до 15 мл. Залишок очищали флеш-колонковою хроматографією (1% до 10% EtOAc у гексані) дала продукт як коричневе масло (9,25 г, 81% виходу).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,39 (3H, s) 4,45 (2H, s) 7,17 (1H, d,  $J=8,08$  Гц) 7,29 (2H, m) 7,30 (1H, dd,  $J=8,08, 2,02$  Гц) 7,34 (1H, s).

Етап 3: (4-Бром-2-метил-феніл)-ацетонітрил



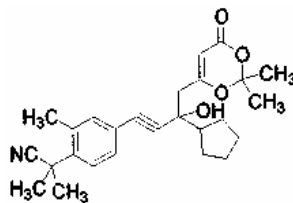
До розчину 4-бром-1-бромметил-2-метилбензолу (3,96г, 15ммол) у ДМФ (16мл) додавали натрій ціанід (0,85г, 17,25ммол) та воду (1,8мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали 100мл води; 80мл насиченого  $\text{NaHCO}_3$  та 100мл EtOAc. Шари розділяли та водний шар екстрагували  $3 \times 100$ мл EtOAc. Поєднані органічні продукти промивали 100мл води та тоді сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Після відфільтровування твердих продуктів, матковий розчин концентрували до потрібного продукту роторним випарюванням (2,92г, 92,7% виходу).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,32 (2H, s), 3,62 (1H, s), 7,20-7,27 (1H, m), 7,32-7,41 (1H, m).

Етап 4: 2-(4-Бром-2-метил-феніл)-2-метилпропіонітрил



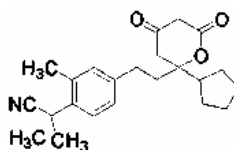
До розчину (4-бром-2-метил-феніл)-ацетонітрилу (1,26г, 6ммол) з етапу 3 вище у ДМФ (15мл), охолодженого до  $-10^\circ\text{C}$  додавали калій трет-бутоксид (1,62г, 14,4ммол). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин, повільно додавали йодметан (0,86мл, 13,8ммол). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, тоді гасили  $\text{HOAc}$  (0,51мл, 9ммол). Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин та змішували з ІПЕ (250мл) та водою (200мл). Шари розділяли та водний шар екстрагували  $3 \times 100$ мл ІПЕ. Поєднані органічні продукти промивали 200мл води та тоді сушили  $\text{MgSO}_4$ . Після відфільтровування твердих продуктів, матковий розчин концентрували до сирого продукту роторним випарюванням. Залишок очищали флеш-колонковою хроматографією (0% до 75% EtOAc у гексані), отримуючи потрібний продукт. Вихід: 1,28г, 89%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,77 (6H, s) 2,62 (3H, s) 7,16 (1H, d,  $J=8,59$  Гц) 7,31-7,40 (2H, m).

Етап 5: 2-(4-{2-[2-Циклопентил-4-гідрокси-5-(6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-ілметил)-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл]-етил}-2-метил-феніл)-2-метилпропіонітрил



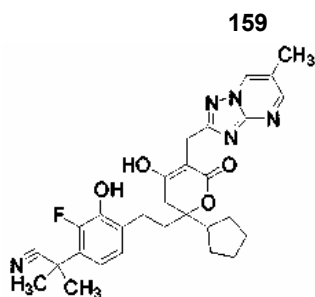
Суміш 2-(4-бром-2-метил-феніл)-2-метилпропіонітрилу (1,24г, 5,2ммол), 6-(2-циклопентил-2-гідроксибут-3-ініл)-2,2-диметил-4H-1,3-діоксин-4-ону (1,37г, 5,2ммол),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0,13г, 4ммол%) та  $\text{CuI}$  (7,9мг, 8ммол%) у діізопропіламіні (4мл) та ДМФ (8мл) гріли при  $90^\circ\text{C}$  протягом 40 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли EtOAc (250мл), тоді промивали водним  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , розсолем та сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Розчинник видаляли під вакуумом та залишок очищали флеш-колонковою хроматографією, отримуючи потрібний продукт. Вихід: 1,28г, 57%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,38-1,40 (1H, m) 1,52-1,62 (6H, m) 1,65-1,71 (7H, m) 1,92-1,99 (2H, m) 2,33-2,42 (2H, m) 2,53 (3H, s) 2,56-2,67 (3H, m) 5,43 (1H, s) 6,95-7,04 (2H, m) 7,22 (1H, d,  $J=8,08$  Гц). МС (ІПЕ): 420 (M-H).

Етап 6: 6-Циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон



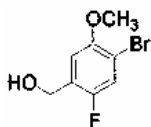
2-{4-[3-Циклопентил-4-(2,2-диметил-6-оксо-6H-[1,3]діоксин-4-іл)-3-гідрокси-бут-1-ініл]-2-метил-феніл}-2-метилпропіонітрил (1,28г, 3,0ммол, з етапу 5 вище розчиняли у та обробляли  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (0,38г, 20мас.% тип Degussa). Суміш перемішували під воднем протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через шар броунмілериту, а потім промивали EtOAc. Фільтрат концентрували до білого жовтого твердого продукту. Твердий продукт розчиняли у  $\text{NaOH}$  (0,3М у  $\text{MeOH}$ , 15мл, 4,5ммол). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин тоді гасили 75мл насиченого  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та 3мл 1N  $\text{HCl}$ . До цього розчину додавали 100мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та шари розділяли. Водний шар екстрагували  $2 \times 75$ мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та органічні шари поєднували. Після сушки органічний шар сушили  $\text{MgSO}_4$  та фільтрували для видалення твердих продуктів, розчинник видаляли роторним випарюванням. Залишкове масло очищали флеш-хроматографією, отримуючи потрібний продукт (0,52г, 47% виходу).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1,38-1,40 (1H, m) 1,52-1,62 (6H, m) 1,65-1,71 (7H, m) 1,92-1,99 (2H, m) 2,33-2,42 (2H, m) 2,53 (3H, s) 2,56-2,67 (3H, m) 5,43 (1H, s) 6,95-7,04 (2H, m) 7,22 (1H, d,  $J=8,08$  Гц). МС (ІПЕ): 366 (M-H).

Приклад А(79): 2-[4-(2-{2-Циклопентил-4-гідрокси-5-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл}етил)-2-флуор-5-гідроксифеніл]-2-метилпропанітрил



2-(4-{2-[1-Циклопентил-3-гідрокси-4-(6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-ілметил)-5-оксо-циклогекс-3-еніл]-етил}-2-флуор-5-метокси-феніл)-2-метил-пропіонітрил з етапу 2 нижче ((168мг, 0,3ммол) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$ . 1М бор трибромід (3,06мл, 3,1ммол) повільно додавали при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш тоді перемішували протягом 0,5 годин при  $-78^\circ\text{C}$  та при кімнатній температурі протягом ще 2,5 годин. Воду з льодом (6мл), а потім концентровану  $\text{HCl}$  (0,5мл), повільно додавали до реакційної суміші. Утворену суміш перемішували протягом ще 0,5 годин тоді екстрагували 3 рази з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 75\text{мл}$ ). Поєднай органічн  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  шар промивали розсолон (75мл), сушили  $\text{MgSO}_4$  та концентрували під вакуумом. Залишок очищали флеш-колонковою хроматографією, отримуючи потрібний продукт (25мг, 15% виходу).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,69 -1,79 (10H, m) 1,90-1,98 (3H, m) 2,33-2,43 (2H, m) 2,45-2,53 (6H, m) 2,58-2,69 (4H, m) 4,02-4,16 (2H, m) 6,78 (1H, d,  $J=11,87\text{Гц}$ ) 6,91 (1H, d,  $J=6,82\text{Гц}$ ) 8,62 (1H, s) 8,70 (1H, s). МС (ІРЕ): 532 (М-Н).

Етап 1: (4-Бром-2-флуор-5-метокси-феніл)-метанол



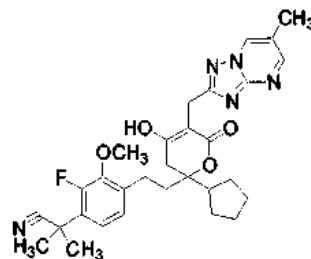
Бром (15мл, 0,3мол) додавали повільно до розчину 2-флуор-5-метокси-бензальдегід (23,1г, 0,15мол) у хлороформі (500мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 діб. Суміш виливали у воду (200мл) та екстрагували хлороформом ( $2 \times 200\text{мл}$ ). Органічні продукти промивали водою, розсолон, сушили  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок очищали флеш-колонковою хроматографією (2-16%  $\text{EtOAc}$  у гексанах, отримуючи 4-бром-2-флуор-метокси-бензальдегід (20,7г, 60%). До розчину 4-бром-2-флуор-5-метокси-бензальдегіду (4,0г, 17,3ммол) у  $\text{MeOH}$  при  $0^\circ\text{C}$  додавали  $\text{NaBH}_4$  (0,65г, 17,3ммол). Після реакційну суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 2 годин, нагрівали до кімнатної температури. Органічний шар переносили в етиловий етер, промивали водою та сушили  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією (25-45%  $\text{EtOAc}$  у гексанах), отримуючи продукт. (3,9г, 99%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,90 (s, 3H), 4,74 (d,  $J=6,02\text{Гц}$ , 2H), 6,82 (q,  $J=6,1\text{Гц}$ , 1H), 7,29 (d,  $J=10,58\text{Гц}$ , 1H).

Етап 2: 2-(4-{2-[2-Циклопентил-4-гідрокси-5-(6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-ілметил)-

**88909**

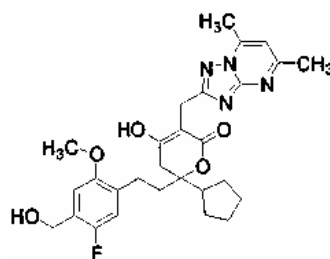
**160**

6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл]-етил)-2-флуор-5-метокси-феніл)-2-метил-пропіонітрил



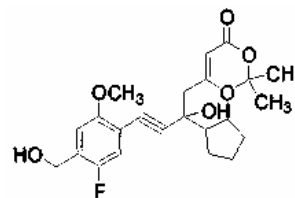
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(78)де 4-бром-2-флуор-5-метокси-феніл)-метанол застосовано замість (4-бром-2-метил-феніл)-метанолу з етапу 1 цього прикладу. МС (ІРЕ): 546 (М-1).

Приклад A(80): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[5-флуор-4-(гідроксиметил)-2-метоксифеніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



Потрібний продукт отримували аналогічно прикладу A(1), підставляючи 6-циклопентил-6-[2-(5-флуор-4-гідроксиметил-2-метокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон (364мг, 1,0ммол) з етапу 2 нижче замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону. Вихід: 52мг, 12%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,53-1,57 (2H, m) 1,92-2,00 (3H, m) 2,56-2,75 (12H, m) 2,79 (3H, s) 3,78 (3H, s) 4,12 (2H, s) 4,68-4,72 (3H, m) 6,76 (1H, d,  $J=10,11\text{Гц}$ ) 6,81 (1H, d,  $J=5,81\text{Гц}$ ) 9,93 (1H, s). МС (ІРЕ): 523 (М-Н).

Етап 1: 6-[2-Циклопентил-4-(5-флуор-4-гідроксиметил-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-бут-3-ініл]-2,2-диметил-[1,3]діоксин-4-он

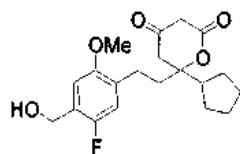


Потрібний продукт отримували аналогічно етапу 5 прикладу A(78), підставляючи (4-бром-2-флуор-5-метокси-феніл)-метанол (2,35г, 10,0ммол) з етапу 1 of A(79) замість 2-(4-бром-2-метил-феніл)-2-метил-пропіонітрилу. Вихід: 4,4г, 98%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33-1,45(1H, m) 1,52-1,64 (3H, m) 1,65-1,76(6H, m) 1,76-1,85 (2H, m) 2,18-2,27 (1H, m) 2,37-2,49 (1H, m) 2,55-2,66 (3H,

161

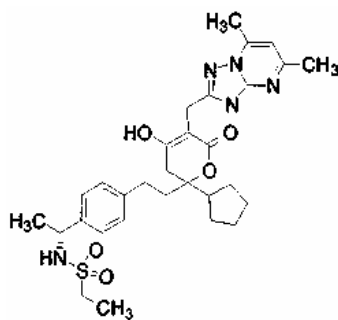
m) 3,82 (3H, s) 4,73 (2H, s) 5,53 (1H, s) 6,91-7,01 (2H, m). МС (ІРЕ): 417 (М-Н).

Етап 2: 6-Циклопентил-6-[2-(5-флуор-4-гідроксиметил-2-метокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон



Потрібний продукт отримували аналогічно прикладу А(2), причому 6-[2-циклопентил-4-(5-флуор-4-гідроксиметил-2-метокси-феніл)-2-гідрокси-бут-3-ініл]-2,2-диметил-[1,3]діоксин-4-он (1,28г, 3,03ммол) застосовано замість 6-[2-Циклопентил-4-(2-етил-5-метокси-піридин-4-іл)-2-гідрокси-бут-3-ініл]-2,2-диметил-[1,3]діоксин-4-ону. Вихід: 1,4г, 38%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,37-1,49 (1H, m) 1,53-1,97 (9H, m) 2,53-2,6 (1H, m) 2,64-2,7 (1H, m) 2,75 (2H, s) 3,41 (2H, s) 3,79 (3H, s) 4,71 (2H, s) 6,79 (1H, d, J=9,85Гц) 6,87 (1H, d, J=5,81Гц). МС (ІРЕ): 363 (М-Н).

Приклад А(81): N-((1R)-1-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил)феніл]етил)етансульфонамід

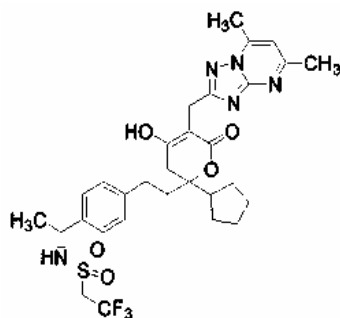


Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому N-((1R)-1-[4-(2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2H-піран-2-іл)етил)феніл]етил)етансульфонамід (Приклад А(87) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону цього прикладу. <sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,07 (t, J=7,3Гц, 3H), 1,4(d, J=6,9Гц, 3H), 1,5-1,8 (m, 9H), 2,11-2,16 (m, 2H), 2,48-2,59 (m, 7H), 2,78-2,83 (m, 3H), 3,71 (d, J=16Гц, 1H), 3,85 (d, J=16Гц, 1H), 4,03 (t, J=14, 7,3Гц, 2H), 4,39-4,45 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,21-7,31 (m, 4H), 7,66 (d, J=8,3Гц, 1H), 10,9 (s, 1H). Аналіз: розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: С, 61,94;Н, 6,76; N, 12,04. Знайдено: С, 61,80;Н, 6,87; N, 12,20. ІЕР-МС(МН<sup>+</sup>): 582.

Приклад А(82): N-((1R)-1-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил)феніл]етил)-2,2,2-трифлуоретансульфонамід

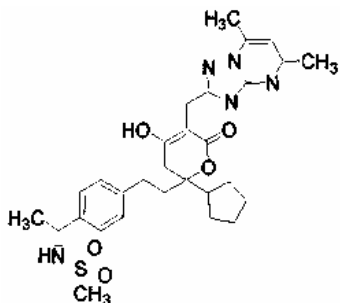
88909

162



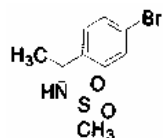
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому N-((1R)-1-[4-(2-(2-циклопентил-4,6-діокс)тетрагідро-2H-піран-2-іл)етил)феніл]етил)-2,2,2-трифлуоретансульфонамід (Приклад А(88)) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону цього прикладу. <sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,46 (d, J=6,6Гц, 3H), 1,55-1,81 (m, 11H), 2,16-2,20 (m, 2H), 2,52-2,63 (m, 7H), 2,81 (d, J=17Гц, 1H), 3,77 (d, J=16Гц, 1H), 3,9 (d, J=16Гц, 1H), 4,22433 (m, 2H), 4,56-4,63 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,27-7,34 (m, 4H), 8,41 (d, J=8,3Гц, 1H), 11 (s, 1H). Аналіз: розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S. 0,5H<sub>2</sub>O: С, 55,89; Н, 5,78; N, 10,86. Знайдено: С, 56,01; Н, 5,80; N, 10,94. ІЕР-МС (МН<sup>+</sup>): 636.

Приклад А(83): N-((1R)-1-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил)феніл]етил)метансульфонамід



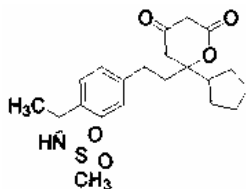
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому N-(1-[4-(2-(2-циклопентил-4,6-діоксо-тетрагідро-піран-2-іл)-етил)-феніл]-етил)-метансульфонамід з етапу 2 нижче є заміщен замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону цього прикладу. <sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,4(d, J=6,8Гц, 3H), 1,5-1,8 (m, 9H), 2,10-2,13 (m, 2H), 2,48-2,64 (m, 10H), 2,82 (d, J=17Гц, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,71-3,88 (m, 2H), 4,43448 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,22-7,31 (m, 4H), 7,64 (d, J=8,3Гц, 1H), 10,88 (s, 1H). Аналіз: розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: С, 61,36;Н, 6,57; N, 12,34. Знайдено: С, 61,47;Н, 6,80; N, 12,30.

Етап 1: (R) N-[1-(4-Бром-феніл)-етил]-метансульфонамід



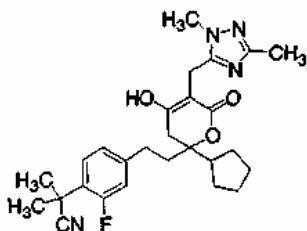
При перемішуванні до розчину (R)-(+)-1-(4-бромфеніл)етиламіну (0,5г, 2,49ммол), у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) під аргоном додавали метансульфонілхлорид (0,23мл, 2,99ммол) та піридин (0,30мл, 3,73ммол). Утворений розчин перемішували при 25°C протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили 1Н  $\text{HCl}$  та екстрагували  $\text{EtOAc}$  (30мл). Органічну фазу промивали розсоллом (50мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарювали. Залишок очищали флеш-колонковою хроматографією (80%  $\text{EtOAc}$  у гексанах), отримуючи білий твердий продукт (0,40г, 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,52 (d,  $J=6,8\text{Гц}$ , 3H), 2,67 (s, 3H), 4,61-4,72 (m, 2H), 7,24 (d,  $J=8,3\text{Гц}$ , 2H), 7,51 (d,  $J=8,3\text{Гц}$ , 2H). ІЕР-МС ( $\text{MNa}^+$ ): 279.

Етап 2: N-(1-(4-[2-(2-Циклопентил-4,6-діоксо-тетрагідро-піран-2-іл)-етил]-феніл)-етил)-метансульфонамід



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(2), причому N-[1-(4-бром-фент)-етил]-метансульфонамід з етапу 1 вище застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 цього прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,52 (d,  $J=7,2\text{Гц}$ , 3H), 1,58-1,72 (m, 8H), 1,93-2,05 (m, 2H), 2,27-2,30 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,45-2,46 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 3,42 (d,  $J=2,7\text{Гц}$ , 2H), 4,54 (d,  $J=3,0\text{Гц}$ , 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 7,15 (d,  $J=8,3\text{Гц}$ , 2H), 7,26 (d,  $J=8,3\text{Гц}$ , 2H). Аналіз, розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}$ : С, 61,89; Н, 7,17; N, 3,44; Знайдено: С, 61,94; Н, 7,40; N, 3,59. ІЕР-МС ( $\text{MH}^-$ ): 406.

Приклад A(84): 2-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил

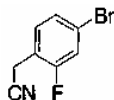


Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1), причому 2-{4-[2-(2-Циклопентил-4,6-діоксо-тетрагідро-піран-2-іл)-етил]-2-флуорфеніл}-2-метил-пропіонітрил з етапу 3 нижче, застосовано замість 6-[2-(3-Хлор-5-етил-4-метокси-феніл)-етил]-6-циклопентил-дигідро-піран-2,4-діону, а 2,5-

диметил-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегід застосовано замість

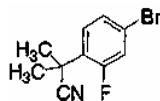
5,7-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримидин-2-карбальдегіду у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  1,49-1,69 (m, 8H), 1,72 (s, 6H), 2,06 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,12-2,13 (m, 2H), 2,34-2,42 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 3H), 2,80 (d,  $J=17\text{Гц}$ , 1H), 3,42-3,65 (m, 2H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NF}_4\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : С, 66,85; Н, 6,96; N, 11,55. Знайдено: С, 66,88; Н, 6,99; N, 11,60. ІЕР-МС ( $\text{MH}^+$ ): 481.

Етап 1: (4-Бром-2-флуор-феніл)-ацетонітрил



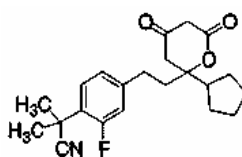
До розчину 4-бром-1-бромметил-2-флуор-бензолу (8,15г, 30,4ммол) у ДМФ (16мл) додавали натрій ціанід (2,24г, 45,6ммол) та воду (2мл). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 70°C. До реакційної суміші додавали 130мл води; 120мл насиченого  $\text{NaHCO}_3$  та 100мл  $\text{EtOAc}$ . Шари розділяли та водний шар екстрагували  $3 \times 100\text{мл}$   $\text{EtOAc}$ . Поєднані органічні продукти промивали 100мл води та тоді сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Після відфільтрування твердих продуктів, матковий розчин концентрували до потрібного продукту роторним випарюванням (6,5г, 99% виходу). МС ( $\text{XIAT}$ ): 240 ( $\text{M}+\text{H}$ ), 242 ( $\text{M}+2+\text{H}$ ).

Етап 2: 2-(4-Бром-2-флуор-феніл)-2-метил-пропіонітрил



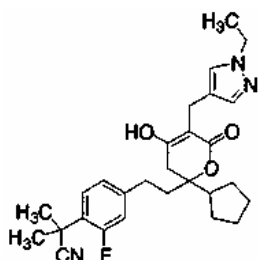
До кашки натрій гідриду (60% дисперсія у мінеральному маслі, 0,82г, 20,6ммол) у ДМФ (20мл), охолоджену до 0°C, додавали розчин (4-бром-2-флуор-феніл)-ацетонітрилу (2,0г, 9,35ммол) з етапу 1 вище, у ТГФ (10мл). Реакційну суміш перемішували до припинення виділення газу та тоді повільно додавали йодметан (1,3мл, 20,6ммол). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин та тоді розбавляли 100мл  $\text{EtOAc}$ . Тверді продукти видаляли фільтруванням та органічний шар промивали 100мл води. Органічний шар сушили  $\text{MgSO}_4$  та тоді фільтрували. Матковий розчин концентрували роторним випарюванням та продукт переганяли під високим вакуумом (0,3торр, 45°C). Вихід: 2,25г, 99%.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,81 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 7,20-7,25 (m, 3H).

Етап3: 2-[4-(2-{2-Циклопентил-4,6-діоксо-тетрагідро-піран-2-іл)-етил]-2-флуорфеніл]-2-метил-пропіонітрил



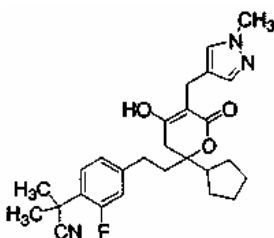
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(2), причому 2-(4-бром-2-флуор-феніл)-2-метил-пропіонітрил з етапу 2 вище застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1,60-1,73(m, 6H), 1,92-1,98 (m, 2H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,65-2,71 (m, 2H), 2,75-2,80 (m, 2H), 6,88-6,96 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 1H).

Приклад A(85): 2-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(1-етил-1H-піразол-4-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл}етил)-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил



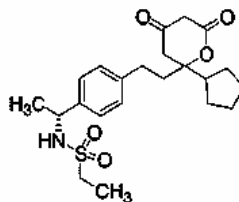
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(84), причому 1-етил-1H-піразол-4-карбальдегід застосовували замість 2,5-диметил-2H-[1,2,4]тріазол-3-карбальдегіду у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,19 (t,  $J=7,4\text{Гц}$ , 3H), 1,31-1,52 (m, 8H), 1,70 (s, 6H), 1,77-1,98 (m, 2H), 2,55-2,72 (m, 4H), 3,15-3,19 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,98-4,07 (m, 2H), 6,66-6,91 (m, 2H), 7,15-7,34 (m, 3 H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$ : C, 68,20; H, 7,26; N, 8,52. Знайдено: C, 67,87; H, 6,96; N, 8,47. ІЕР-МС ( $\text{MH}^+$ ): 480.

Приклад A(86): 2-[4-(2-{2-Циклопентил-4-гідрокси-5-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)метил]-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл}етил)-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил



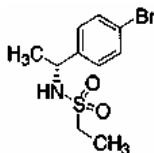
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(84), причому 1-метил-1H-піразол-4-карбальдегід застосовували замість 2,5-диметил-2H-[1,2,4]тріазол-3-карбальдегіду у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,44-1,62 (m, 8H), 1,72 (s, 6H), 1,86-1,91 (m, 2H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,54-2,62 (m, 3H), 2,72 (d,  $J=17\text{Гц}$ , 1H), 3,29-3,30 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,99-7,17 (m, 4H), 7,33-7,45 (m, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$ : C, 67,06; H, 7,09; N, 8,69. Знайдено: C, 67,20; H, 6,76; N, 8,65. ІЕР-МС ( $\text{MH}^+$ ): 466.

Приклад A(87): N-((1R)-1-{4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2H-піран-2-іл)етил]феніл}етил)етансульфонамід



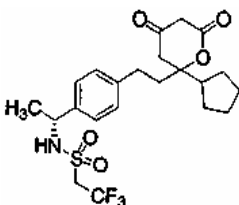
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(2), причому (R)-етансульфонової кислоти [1-(4-бром-феніл)-етил]-амід з етапу 1 нижче застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,22 (t,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H), 1,53 (d,  $J=6,9\text{Гц}$ , 3H), 1,54-1,6 (m, 8H), 1,93-2,05 (m, 2H), 2,27-2,30 (m, 2H), 2,46-2,48 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,83 (d,  $J=17\text{Гц}$ , 1H), 4,57-4,64 (m, 1H), 7,13-7,15 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 2 H). ІЕР-МС ( $\text{MH}^+$ ): 420.

Етап 1: (R)-Етансульфонової кислоти [1-(4-бром-феніл)-етил]-амід



При перемішуванні до розчину (R)-(+)-1-(4-бромфеніл)етиламіну (1г, 5ммол), у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл) під аргоном додавали етансульфонілхлорид (0,57мл, 5,99ммол) та піридин (0,60мл, 7,5ммол). Утворений розчин перемішували при  $25^\circ\text{C}$  протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили 1H HCl та екстрагували EtOAc (3×10мл). Органічну фазу промивали розсолем (50мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарювали. Залишок очищали флеш-колонковою хроматографією (80% EtOAc у гексанах), отримуючи білий твердий продукт (0,40г, 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 1,23 (t,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H), 1,52 (d,  $J=6,8\text{Гц}$ , 3H), 2,77 (q,  $J=14$ , 7,5Гц, 2H), 4,61-4,72 (m, 2H), 7,24 (d,  $J=8,3\text{Гц}$ , 2H), 7,51 (d,  $J=8,3\text{Гц}$ , 2H). ІЕР-МС ( $\text{MH}^+$ ): 293.

Приклад A(88): N-((1R)-1-{4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2H-піран-2-іл)етил]феніл}етил)-2,2,2-трифлуоретансульфонамід

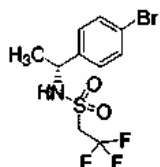


Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1), причому (R) 2,2,2-трифлуоретансульфонової кислоти [1-(4-бром-феніл)-етил]-амід з етапу 1 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,17-1,21 (m, 3H), 1,51-1,6 (m, 8H), 1,93-2,0 (m, 2H), 2,27-2,30 (m, 2H), 2,67-2,70 (m, 2H), 2,77 (s,

167

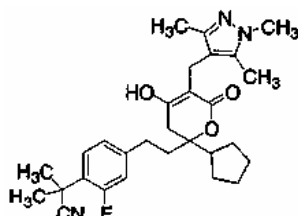
2H), 3,71-3,74 (m, 2H), 3,80-3,83 (m, 1H), 4,63-4,72 (m, 1H), 7,16-7,29 (m, 5H). ІЕР-МС (МН<sup>+</sup>): 474.

Етап 1: (R)-2,2,2-Трифлуор-етансульфонової кислоти [1-(4-бром-феніл)-етил]-амід



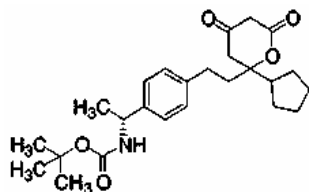
Заголовну сполуку отримували аналогічно етапу 1 з прикладу А(81), причому 2,2,2'-трифлуоретансульфонілхлорид застосовано замість етансульфонілхлориду того прикладу. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,53 (d, J=6,8Гц, 3H), 2,70-2,8 (m, 2H), 4,61-4,72 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,3Гц, 2H), 7,51 (d, J=8,3Гц, 2H). ІЕР-МС (МН<sup>+</sup>): 345.

Приклад А(89): 2-[4-(2-{2-Циклопентил-4-гідрокси-6-оксо-5-[(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(84), причому 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-карбальдегід застосовували замість 2,5-диметил-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегіду у тому ж прикладі. <sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,45-1,69 (m, 8H), 1,72 (s, 6H), 1,82-1,88 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,26-2,31 (m, 1H), 2,49-2,58 (m, 3H), 2,71 (d, J=17Гц, 1H), 3,12 (d, J=14Гц, 1H), 3,24 (d, J=14Гц, 1H), 3,54 (s, 3H), 6,94 (dd, J = 8,4, 1,6Гц, 1H), 7,04 (dd, J=13, 1,6Гц, 1H), 7,36 (t, J = 8,4Гц 1H), 10,68 (s, 1H). Аналіз: розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: С, 70,56; Н, 7,35; N, 8,51. Знайдено: С, 70,70; Н, 7,45; N, 8,50. ІЕР-МС (МН<sup>+</sup>): 494.

Приклад А(90): трет-Бутил (1R)-1-[4-(2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил)феніл]етилкарбамат

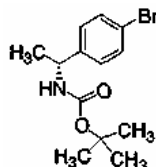


Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому (R)-[1-(4-бром-феніл)-етил]-карбамової кислоти трет-бутиловий естер з етапу 1 нижче застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 того прикладу. <sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,18 (d, J=6,6Гц, 3H), 1,35-1,69 (m, 17H), 1,94-1,98 (m, 2H), 2,27-2,31 (m, 1H), 2,63-2,69 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 3,42 (s, 2H),

88909

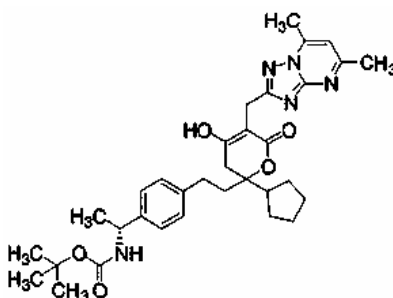
3,81-3,88 (m, 1H), 4,76 (brs, 1H), 7,10 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,23 (d, J=8,1Гц, 2H). ІЕР-МС (МН<sup>+</sup>): 430.

Етап 1: (R)-[1-(4-Бром-феніл)-етил]-карбамової кислоти трет-бутиловий естер



При перемішуванні до розчину (R)-(+)-1-(4-бромфеніл)етил аміну (5г, 24,99ммол), у діоксані (50мл) під аргоном додавали ді-трет-бутилдикарбонат (6г, 27,5ммол) та 0,5М NaOH (50мл). Утворений розчин перемішували при 25°С протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та 10% лимонною кислотою та екстрагували етилацетатом (3×100мл). Органічну фазу промивали розсолем (50мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випарювали. Залишок стверджувався до білого твердого продукту та його застосовували без очищення. (7г, 93%). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32-1,34 (m, 12H), 4,68-4,71 (m, 2H), 7,29-7,12 (m, 2H), 7,36-7,39 (m, 2H). ІЕР-МС (МН<sup>+</sup>): 302.

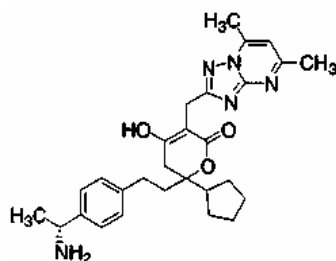
Приклад А(91): трет-Бутил (1R)-1-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]феніл]етилкарбамат



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому трет-бутил (1R)-1-[4-(2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил)феніл]етилкарбамат (Приклад А(90) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону того прикладу. <sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,24-1,66 (m, 21H), 2,06-2,08 (m, 2H), 2,42-2,61 (m, 9H), 2,77 (d, J=16Гц, 1H), 3,73 (d, J=16Гц, 1H), 3,82 (d, J=16Гц, 1H), 4,33-4,55 (m, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,29-7,40 (m, 4H), 8,35 (s, 1H), 11 (s, 1H). ІЕР-МС (МН<sup>+</sup>): 590.

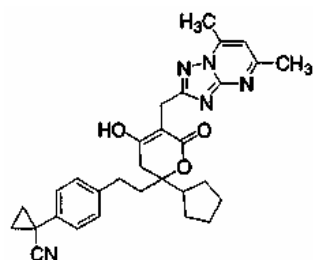
Приклад А(92): 6-(2-{4-[(1R)-1-Аміноетил]феніл}етил)-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он

169



При перемішуванні до розчину трет-бутил (1R)-1-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил]феніл]етилкарбамату (0,58г, 0,98ммол, приклад А(91)) у діоксані (2мл) під аргонном додавали 4Н НСl у діоксані (2мл). Утворений розчин перемішували при 25°C протягом 30 хвилин. Розчинники повністю випарювали та утворений білий твердий продукт перекристалізовували з етилацетату, отримуючи продукт (0,40г, 80%) як білий твердий продукт.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  1,56-1,77 (m, 11H), 2,14-2,18 (m, 2H), 2,57-2,86 (m, 10H), 3,77-3,94 (m, 2H), 4,40-4,43 (m, 1H), 6,6 (brs, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,38 (d,  $J=7,9\text{Гц}$ , 2H), 7,48 (d,  $J=7,9\text{Гц}$ , 2H), 8,56 (s, 1H), 11,2 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$ . 1,0HCl, 1,0H<sub>2</sub>O: C, 63,74; H, 7,26; N, 13,27. Знайдено: C, 63,60; H, 7,48; N, 13,20. ІЕР-МС (МН<sup>+</sup>): 527.

Приклад А(93): 1-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил]феніл]циклопропанкарбонітрил

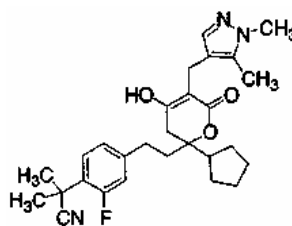


Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 1-(4-бромфеніл)циклопропанкарбонітрил застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропоксибензолу з етапу 4 того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  1,44-1,48 (m, 2H), 1,5-1,7 (m, 8H), 1,73-1,77 (m, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 11H), 2,82 (d,  $J=16\text{Гц}$ , 1H), 3,73 (d,  $J=16\text{Гц}$ , 1H), 3,85 (d,  $J=16\text{Гц}$ , 1H), 7,08 (s, 1H), 7,23-7,32 (m, 4H), 10,87 (s, 1H). ІЕР-МС(МН<sup>+</sup>): 512.

Приклад А(94): 2-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил

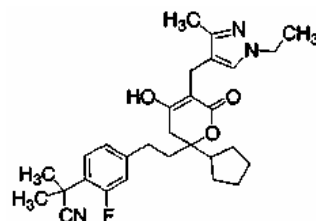
88909

170



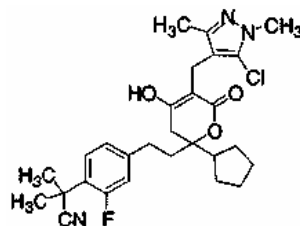
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(84), причому 1,5-диметил-1H-піразол-4-карбальдегід застосовували замість 2,5-диметил-2H-[1,2,4]триазол-3-карбальдегіду у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  1,47-1,66 (m, 8H), 1,72 (s, 6H), 1,82-1,89 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,29-2,32 (m, 1H), 2,49-2,56 (m, 3H), 2,70 (d,  $J=16\text{Гц}$ , 1H), 3,16-3,28 (m, 2H), 6,96-7,09 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 10,7 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_3$ . 0,5H<sub>2</sub>O: C, 68,83; H, 7,22; N, 8,60. Знайдено: C, 68,96; H, 7,23; N, 8,60. ІЕР-МС (МН<sup>+</sup>): 480.

Приклад А(95): 2-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(1-етил-3-метил-1H-піразол-4-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(84), причому 1-етил-3-метил-1H-піразол-4-карбальдегід застосовували замість 2,5-диметил-2H-[1,2,4]триазол-3-карбальдегіду у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  1,22 (t,  $J=7,2\text{Гц}$ , 3H), 1,45-1,67 (m, 8H), 1,72 (s, 6H), 1,88-1,93 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,19-2,31 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,72 (d,  $J=16\text{Гц}$ , 1H), 3,17 (d,  $J=17\text{Гц}$ , 1H), 3,25 (d,  $J=17\text{Гц}$ , 1H), 3,90 (q,  $J=14$ , 7,2Гц, 2H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,00 (dd,  $J=8$ , 1,6Гц, 1H), 7,10 (dd,  $J=13$ , 1,6Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,36 (t,  $J=8\text{Гц}$ , 1H), 10,8 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_3$ . 0,5H<sub>2</sub>O: C, 69,30; H, 7,42; N, 8,36. Знайдено: C, 69,38; H, 7,43; N, 8,39. ІЕР-МС (МН<sup>+</sup>): 494.

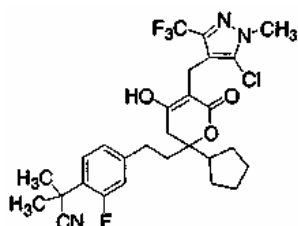
Приклад А(96): 2-[4-(2-{5-[(5-Хлор-1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)метил]-2-циклопентил-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(84), причому 5-хлор-1,3-диметил-1H-піразол-4-карбальдегід застосовували замість 2,5-

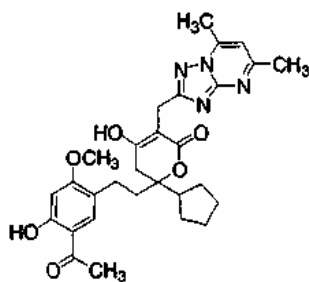
диметил-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегіду у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,42-1,67 (m, 8H), 1,73 (s, 6H), 1,88-1,93 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,28-2,31 (m, 1H), 2,51-2,61 (m, 3H), 2,70 (d, J=17Гц, 1H), 3,20 (d, J=14Гц, 1H), 3,28 (d, J=14Гц, 1H), 7,00 (dd, J=8,2, 1,7Гц, 1H), 7,08 (dd, J=13, 1,7Гц, 1H), 7,36 (t, J=8,2Гц, 1H), 10,8 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FCIN}_3\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : С, 64,86; Н, 6,51; N, 8,10. Знайдено: С, 64,73; Н, 6,42; N, 8,08. ІЕР-МС (МН $^+$ ): 515.

Приклад А(97): 2-[4-[2-(5-[[5-Хлор-1-метил-3-(трифлуорметил)-1Н-піразол-4-іл]метил]-2-циклопентил-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(84), причому 5-хлор-1-метил-3-трифлуорметил-1Н-піразол-4-карбальдегід застосовували замість 2,5-диметил-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегіду у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,48-1,67 (m, 8H), 1,76 (s, 6H), 1,95-1,98 (m, 2H), 2,38-2,40 (s, 1H), 2,56-2,72 (m, 4H), 3,39-3,48 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,06-7,16 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 1H), 11 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{ClN}_3\text{O}_3$ : С, 59,21; Н, 5,32; N, 7,40. Знайдено: С, 59,04; Н, 5,31; N, 7,32. ІЕР-МС (МН $^+$ ): 569.

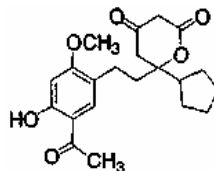
Приклад А(98): 6-[2-(5-Ацетил-4-гідрокси-2-метоксифеніл)етил]-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 6-[2-(5-ацетил-4-гідрокси-2-метоксифеніл)етил]-6-циклопентилдигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон (Приклад А(99)) застосовували замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,34-1,66 (m, 8H), 1,8-2,06 (m, 3H), 2,32-2,49 (m, 12H), 2,65 (d, J=17Гц, 1H), 3,57-3,72 (m, 6H), 6,31 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 12,52 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : С, 64,61; Н, 6,45; N, 10,39.

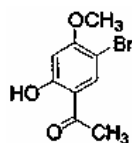
10,39. Знайдено: С, 64,57; Н, 6,39; N, 10,22. ІЕР-МС (МН $^+$ ): 535.

Приклад А(99): 6-[2-(5-Ацетил-4-гідрокси-2-метоксифеніл)етил]-6-циклопентилдигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон



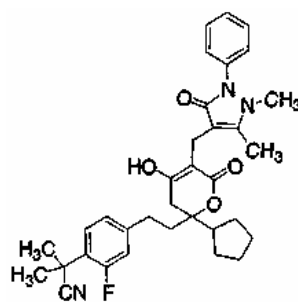
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому 1-(5-бром-2-гідрокси-4-метокси-феніл)-етанон з етапу 1 нижче застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,51-1,54 (m, 8H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,29-2,36 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,57-2,67 (m, 2H), 2,75 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 12,60 (s, 1H). ІЕР-МС (МН $^+$ ): 374.

Етап 1: 1-(5-Бром-2-гідрокси-4-метокси-феніл)-етанон



Заголовну сполуку отримували аналогічно етапу 3 з прикладу А(22), причому 2'-гідрокси-4'-метоксіяцетофенон застосовано замість 5-етокси-2-етил-фенолу з того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,56 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,46 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 12,67 (s, 1H). ІЕР-МС (МН $^+$ ): 244.

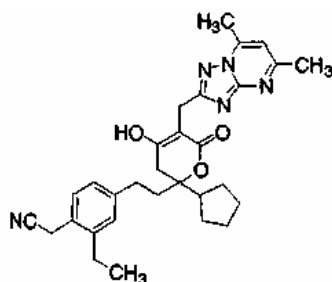
Приклад А(100): 2-[4-(2-[2-Циклопентил-5-[(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1Н-піразол-4-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(84), причому 1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1Н-піразол-4-карбальдегід застосовували замість 2,5-диметил-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегіду у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,45-1,67 (m, 8H), 1,71 (s, 6H), 1,88-1,94 (m, 2H), 2,27-2,30 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,53-2,65 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 3,13-3,18 (m, 2H), 7,05-7,17 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 5H), 7,51-7,56 (m, 1H), 12,3 (s, 1H). ІЕР-МС (МН $^+$ ): 572.

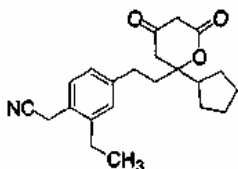
Приклад А(101): [4-(2-[2-Циклопентил-5-[(1,5-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-

іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфеніл]ацетонітрил



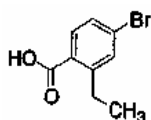
До розчину {4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфеніл]ацетонітрилу (200мг, 0,57ммол, приклад А(102)) у безводному MeOH (6мл) при кімнатній температурі додавали 5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегід (120мг, 0,68ммол). Суміш перемішували протягом 5 хвилин перед додаванням бордиметиламінового комплексу (37мг, 0,62ммол). Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 15 годин і гасили додаванням 1,0N HCl. Розчинник видаляли та залишок очищали ВЕРХ для отримання потрібного продукту (60мг, 21% виходу).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,03 (t,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H), 1,32-1,64 (m, 8H), 2,06 (m, 2H), 2,36-2,55 (m, 12H), 2,73 (d,  $J=17,9\text{Гц}$ , 1H), 3,64 (d,  $J=16,1\text{Гц}$ , 1H), 3,77 (d,  $J=16,4\text{Гц}$ , 1H), 3,89 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,04 (d,  $J=7,7\text{Гц}$ , 1H), 7,17 (d,  $J=7,7\text{Гц}$ , 1H), 10,81 (s, 1H).

Приклад А(102): {4-[2-(2-Циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-етилфеніл]ацетонітрил



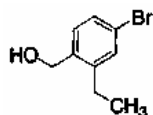
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому (4-бром-2-етил-феніл)-ацетонітрил (етап 4 нижче) застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину (етап 6).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25 (t,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H), 1,41-1,83 (m, 8H), 1,97 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,78 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,29 (d,  $J=8,3\text{Гц}$ , 1H).

Етап 1: 4-Бром-2-етил-бензойна кислота (4641-144)



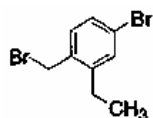
Заголовну сполуку отримували способом з J. Med. Chem., 1997,40,2017-2034.

Етап 2: (4-Бром-2-етил-феніл)-метанол



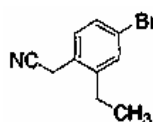
До розчину 4-бром-2-етил-бензойної кислоти (115ммол) у безводному ТГФ (380мл) при  $0^\circ\text{C}$  додавали комплекс  $\text{BH}_3\cdot\text{TGF}$  (1,0N розчин у ТГФ, 230мл) протягом 30 хвилин. Утворену суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 15 годин. Реакційну суміш обережно гасили повільним додаванням води. Розчинник видаляли та залишок переносили у EtOAc. Органічний шар промивали 1,0N HCl,  $\text{H}_2\text{O}$ , розсолем та сушили  $\text{MgSO}_4$ . Розчинник видаляли, отримуючи потрібний продукт. (22г, 89% виходу).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,23 (t,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H), 2,64-3,01 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H).

Етап 3: 4-Бром-1-бромметил-2-етил-бензол



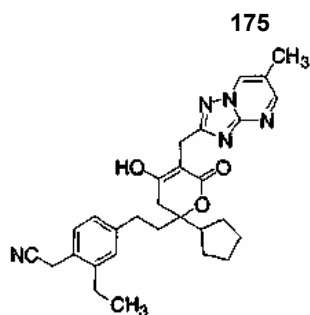
До розчину (4-бром-2-етил-феніл)-метанолу (7,9г, 36,7ммол) у безводному  $\text{CHCl}_3$  (122мл) додавали  $\text{PBr}_3$  (4,2мл, 44,1ммол). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і гасили додаванням води. Органічний шар промивали  $\text{NaHCO}_3$ , розсолем та сушили  $\text{MgSO}_4$ . Розчинник видаляли під вакуумом та залишок фільтрували через шар силікагелю з 20% EtOAc у гексанах. Розчинник видаляли під вакуумом, отримуючи потрібний продукт (8,4г, 83%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,29 (t,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H), 2,71-2,78 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H).

Етап 4: (4-Бром-2-етил-феніл)-ацетонітрил



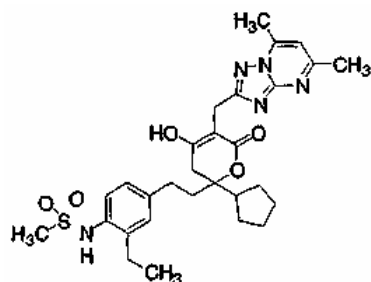
До розчину 4-бром-1-бромметил-2-етил-бензолу (2,0г, 7,25ммол) у ДМФ/ $\text{H}_2\text{O}$  (30мл/6мл) додавали калій ціанід (471мг, 7,25ммол). Реакційну суміш гріли до  $45^\circ\text{C}$  протягом 3 годин перед охолодженням до кімнатної температури. Суміш розбавляли  $\text{Et}_2\text{O}$  та промивали  $\text{H}_2\text{O}$ , розсолем та сушили  $\text{MgSO}_4$ . Розчинник видаляли під вакуумом для отримання потрібного продукту (1,33г, 80% виходу).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,26 (t,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H), 2,60-2,67 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,35-7,36 (m, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H).

Приклад А(103): [4-(2-(2-циклопентил-4-гідрокси-5-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-етилфеніл]ацетонітрил



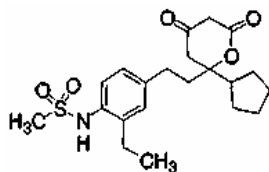
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(101), причому 6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегід застосовано замість 5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегіду.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,15 (t, J=7,5Гц, 3H), 1,38-1,71 (m, 8H), 2,11 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,42-2,66 (m, 6H), 2,82 (d, J=18,2Гц, 1H), 3,76 (d, J=16,2Гц, 1H), 3,84 (d, J=16,1Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,27 (d, J=8,3Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

Приклад A(104): N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл}етил)-2-етилфеніл]метансульфонамід



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(101), причому N-{4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-етилфеніл}-метансульфонамід застосовано замість {4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-етилфеніл}ацетонітрилу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,11 (t, J=7,5Гц, 3H), 1,41-1,74 (m, 8H), 2,13 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,51-2,70 (m, 9H), 2,83 (d, J=17,7Гц, 1H), 2,98 (s, 3H), 3,74 (d, J=16,4Гц, 1H), 3,85 (d, J=16,2Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,20 (d, J=8,6Гц, 1H), 8,94 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

Приклад A(105): N-{4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-етилфеніл}метансульфонамід



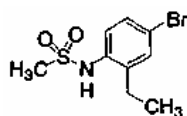
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(2), причому N-(4-бром-2-етил-феніл)-метансульфонамід застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину (етап 6).  $^1\text{H}$  ЯМР

**88909**

**176**

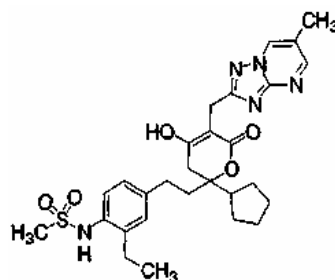
(300МГц, ДМСО):  $\delta$  1,07 (t, J=7,5Гц, 3H), 1,46-1,70 (m, 8H), 1,89-1,95 (m, 2H), 2,27-2,38 (m, 1H), 2,56-2,73 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 3,42-3,49 (m, 4H), 4,99 (s, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H). МС (ІРЕ) ( $M+Na^+$ ): calcd для  $C_{21}H_{29}NO_5S$ : 430, знайдено: 430.

Етап 1: N-(4-Бром-2-етил-феніл)-метансульфонамід



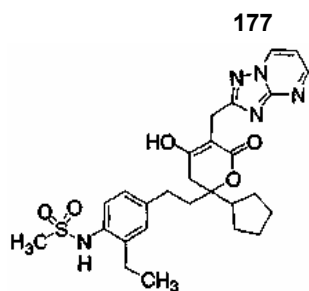
4-Бром-2-етил-анілін (2мл, 14ммол) у безводному піридині (35мл) при кімнатній температурі обробляли метилсульфонілхлоридом (1,3мл, 16,8ммол). Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 15 годин перед розбавленням EtOAc. Суміш промивали  $H_2O$ , розсолем та сушили  $MgSO_4$ . Розчинник видаляли під вакуумом та залишок очищали флеш-хроматографією ( $SiO_2$ , 5-30% EtOAc у гексанах), отримуючи потрібний продукт (3,1г, 81% виходу).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,25 (t, J=7,5Гц, 3H), 2,61-2,68 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 6,36 (s, 1H), 7,36-7,39 (m, 3H).

Приклад A(106): N-[4-(2-{2-циклопентил-4-гідрокси-5-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл}етил)-2-етилфеніл]метансульфонамід



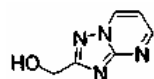
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(104), причому 6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегід застосовано замість 5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегіду.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0,93 (t, J=7,3Гц, 3H), 1,19-1,54 (m, 8H), 1,88 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,28-2,55 (m, 6H), 2,62 (d, J=17,0Гц, 1H), 2,79 (s, 3H), 3,56 (d, J=15,8Гц, 1H), 3,65 (d, J=16,1Гц, 1H), 6,90 (d, J=7,54Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,01 (d, J=7,9Гц, 1H), 8,51 (d, J=2,4Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 10,69 (s, 1H).

Приклад A(107): N-(4-[2-{2-циклопентил-4-гідрокси-6-оксо-5-[(1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-ілметил]-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл}етил)-2-етилфеніл)метансульфонамід



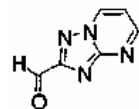
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(104), причому [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегід з етапу 2 нижче застосовано замість 5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегіду.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,08 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,27-1,71 (m, 8H), 2,11 (m, 2H), 2,48-2,75 (m, 6H), 2,83 (d, J=17,1Гц, 1H), 2,99 (s, 3H), 3,78 (d, J=15,8Гц, 1H), 3,87 (d, J=16,2Гц, 1H), 7,08 (d, J=6,2Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,27 (dd, J=6,6, 4,3Гц, 1H), 8,81 (d, J=4,3,1,9Гц, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,07 (dd, J=6,8,1,9Гц, 1H), 10,9 (s, 1H).

Етап 1: [1,2,4]Триазоло[1,5-а]піримідин-2-ілметанол



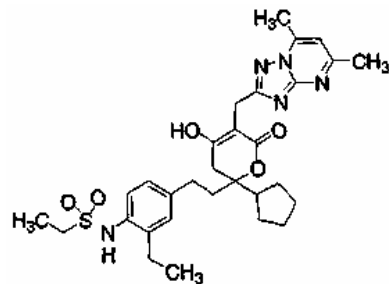
Заголовну сполуку отримували аналогічно етапу 7 прикладу A(1), причому малональдегіду біс(диметилацеталь) застосовано замість 2,4-пентандіону.

Етап 2: [1,2,4]Триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегід



Заголовну сполуку отримували аналогічно етапу 8 прикладу A(1), причому [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-ілметанол застосовано замість 5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл-метанолу.

Приклад A(108): N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл}етил)-2-етилфеніл]етансульфонамід



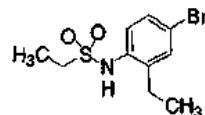
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(104), причому етансульфонової кислоти (4-бром-2-етил-феніл)-амід застосовано замість

**88909**

**178**

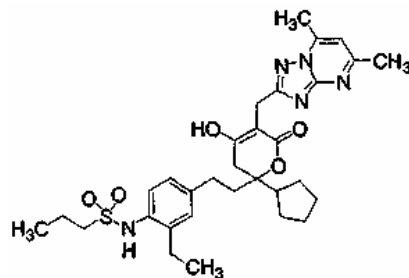
метансульфонової кислоти (4-бром-2-етил-феніл)-аміду.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,02 (t, J=7,5Гц, 3H), 1,05 (t, J=7,5Гц, 3H), 1,29-1,67 (m, 9H), 2,02-2,09 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,51-2,56 (m, 2H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,95-3,02 (m, 2H), 3,62-3,80 (m, 4H), 6,95-6,96 (m, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 1H).

Етап 1: Етансульфонової кислоти (4-бром-2-етил-феніл)-амід



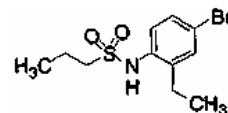
Заголовну сполуку отримували аналогічно етапу 1 прикладу A(105), причому етилсульфонілхлорид застосовано замість метилсульфонілхлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,26 (t, J=8,0Гц, 3H), 1,39 (t, J=8,0Гц, 3H), 2,60-2,66 (m, 2H), 3,12-3,18 (m, 2H), 7,32-7,37 (m, 3H).

Приклад A(109): N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл}етил)-2-етилфеніл]пропан-1-сульфонамід



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(104), причому пропансульфонової кислоти (4-бром-2-етил-феніл)-амід застосовано замість метансульфонової кислоти (4-бром-2-етил-феніл)-аміду.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,00 (t, J=7,5Гц, 3H), 1,11 (t, J=7,5Гц, 3H), 1,55-1,81 (m, 11H), 2,11-2,17 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 6H), 3,02-3,07 (m, 2H), 3,71-3,88 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 3H).

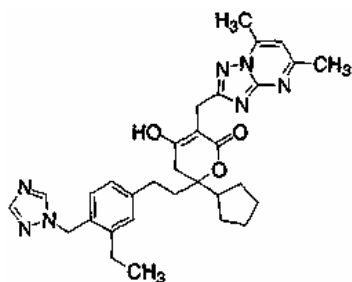
Етап 1: Пропан-1-сульфонової кислоти (4-бром-2-етил-феніл)-амід



Заголовну сполуку отримували аналогічно етапу 1 прикладу A(105), причому пропан-1-сульфонілхлорид застосовано замість метилсульфонілхлориду.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,04 (t, J=8,0Гц, 3H), 1,25 (t, J=8,0Гц, 3H), 1,81-1,91 (m, 2H), 2,60-2,66 (m, 2H), 3,07-3,10 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,32-7,37 (m, 3H).

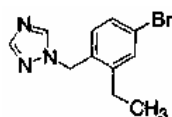
Приклад A(110): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-[3-етил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-

ілметил)феніл]етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



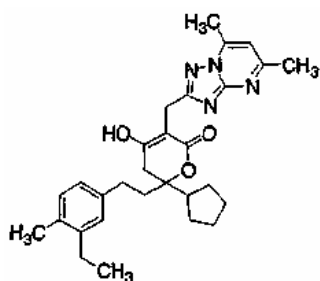
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(101), причому 1-(4-бром-2-етил-бензил)-1Н-[1,2,4]триазол застосовано замість {4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксо-тетрагідро-піран-2-іл)-етил]-2-етил-феніл}-ацетонітрилу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0,95 (t,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H), 1,31-1,62 (m, 8H), 2,03 (m 2H), 2,31 (s, 3H), 2,35-2,62 (m, 9H), 2,74 (d,  $J=19,8\text{Гц}$ , 1H), 3,64 (d,  $J=16,6\text{Гц}$ , 1H), 3,76 (d,  $J=17,5\text{Гц}$ , 1H), 5,33 (s, 2H), 6,92 (d,  $J=8,5\text{Гц}$ , 1H), 6,94 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,99 (d,  $J=9,2\text{Гц}$ , 1H), 7,93 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

Етап 1: 1-(4-Бром-2-етил-бензил)-1Н-[1,2,4]триазол



Триазол (275мг, 3,99ммол) у безводному ДМФ (15мл) обробляли NaH (60%, 153мг). Через 5 хвилин додавали 4-бром-1-бромметил-2-етил-бензол. Реакційну суміш гріли до  $75^\circ\text{C}$  протягом 5 годин перед охолодженням до кімнатної температури. Суміш розбавляли  $\text{Et}_2\text{O}$  та промивали  $\text{H}_2\text{O}$ , розсолом, сушили  $\text{MgSO}_4$ . Розчинник видаляли під вакуумом, отримуючи потрібний продукт (580мг, 55% виходу).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,10 (t,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H), 2,68-2,73 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,97-8,01 (m, 2H).

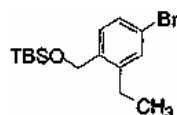
Приклад А(111): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-(3-етил-4-метилфеніл)етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



До розчину 6-[2-циклопентил-4-(3-етил-4-метил-феніл)-2-гідрокси-бутил]-2,2-диметил-[1,3]діоксин-4-ону (1,0г, 1,94ммол) додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,07г, 7,75ммол). Суміш гріли до  $45^\circ\text{C}$  протягом 45 хвилин перед охолодженням до кімнатної темпе-

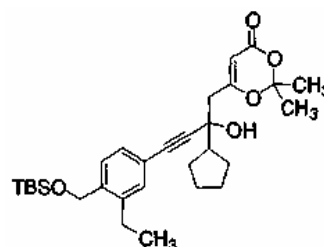
ратури. Реакційну суміш розбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  та промивали ізопропіловим етером. Водний шар підкислювали до pH 1 1,0N HCl та екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар промивали  $\text{H}_2\text{O}$ , розсолом, сушили  $\text{MgSO}_4$  та концентрували під зменшеним тиском, отримуючи потрібний продукт. (0,63г, 71% виходу).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0,98(t,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H), 1,32-1,64 (m, 8H), 2,04 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,33-2,51 (m, 12H), 2,71 (d,  $J=17,5\text{Гц}$ , 1H), 3,64 (d,  $J=16,0\text{Гц}$ , 1H), 3,74 (d,  $J=16,2\text{Гц}$ , 1H), 6,83 (d,  $J=7,7\text{Гц}$ , 1H), 6,84 (s, 1H), 6,92 (d,  $J=7,3\text{Гц}$ , 1H), 6,96 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

Етап 1: (4-Бром-2-етил-бензилокси)-трет-бутил-диметил-силан



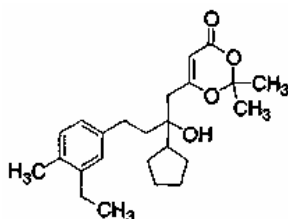
До розчину (4-бром-2-етил-феніл)-метанолу у безводному ДМФ додавали TBSCl (1,5екв.) та імідазол (1,5екв.). Суміш перемішували при цій температурі протягом 12 годин перед розбавленням водою. Суміш екстрагували  $\text{Et}_2\text{O}$  та поєднані органічні шари промивали  $\text{H}_2\text{O}$ , розсолом, сушили  $\text{MgSO}_4$ . Розчинник видаляли під вакуумом, отримуючи потрібний продукт. (93% виходу).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,09 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 1,20 (t,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H), 2,57 (q,  $J=7,5\text{Гц}$ , 2H), 4,67 (s, 2H), 7,29 (s, 3H).

Етап 2: 6-{4-[4-(трет-Бутил-диметил-силанілоксиметил)-3-етил-феніл]-2-циклопентил-2-гідрокси-бут-3-иніл}-2,2-диметил-[1,3]діоксин-4-он



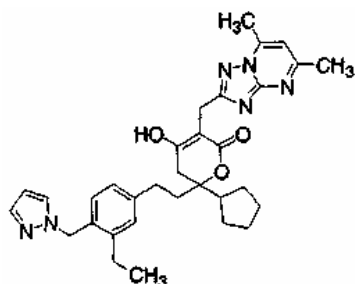
До розчину (4-бром-2-етил-бензилокси)-трет-бутил-диметил-силану (1,0г, 3,05ммол) та 6-(2-циклопентил-2-гідроксибут-3-иніл)-2,2-диметил-4Н-1,3-діоксин-4-ону (671мг, 2,54ммол) додавали діізопропіламін (7мл) та ДМФ (7мл)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (71мг, 4мол%) та  $\text{CuI}$  (14мг, 3мол%). Суміш продували аргоном та гріли до  $90^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин перед охолодженням до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  та екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Поєднані органічні шари промивали  $\text{H}_2\text{O}$ , розсолом, сушили  $\text{MgSO}_4$  та концентрували під вакуумом. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією ( $\text{SiO}_2$ , 5-30%  $\text{EtOAc}$  у гексанах), отримуючи потрібний продукт (1,0г, 60% виходу).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -0,10 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 1,11 (t,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H), 1,49-1,74 (m, 8H), 1,62 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,11-2,18 (m, 1H), 2,44-2,62 (m, 4H), 4,63 (s, 2H), 5,37 (s, 1H), 7,08-7,13 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H).

Етап 3: 6-[2-Циклопентил-4-(3-етил-4-метил-феніл)-2-гідрокси-бутил]-2,2-диметил-[1,3]діоксин-4-он



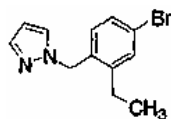
До розчину 6-{4-[4-(трет-бутил-диметил-силанілоксиметил)-3-етил-феніл]-2-циклопентил-2-гідрокси-бут-3-ініл}-2,2-диметил-[1,3]діоксин-4-ону (1,0г) у EtOH (50мл) додавали Pd(OH)<sub>2</sub> (20мас.%, 100мг). Реакційну суміш перемішували під воднем протягом 15 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар бромнілмериту та розчинник видаляли під зменшеним тиском, отримуючи потрібний продукт. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,19 (t, J=7,5Гц, 3H), 1,43-1,69 (m, 8H), 1,71 (s, 6H), 1,79-1,85 (m, 2H), 2,05-2,16 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,44-2,66 (m, 6H), 5,37 (s, 1H), 6,89-6,95 (m, 2H), 7,04-7,08 (m, 1H).

Приклад A(112): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-(1H-піразол-1-ілметил)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1), причому 1-(4-бром-2-етил-бензил)-1H-піразол з етапу 1 нижче застосовано замість 1-бензілокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 того прикладу. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,11 (t, J=7,3Гц, 3H), 1,48-1,80 (m, 8H), 2,18 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,51-2,74 (m, 9H), 2,89 (d, J=17,4Гц, 1H), 3,81 (d, J=15,9Гц, 1H), 3,92 (d, J=16,1Гц, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,36 (t, J=2,0Гц, 1H), 6,98 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,79 (d, J=2,1Гц, 1H), 10,95 (s, 1H).

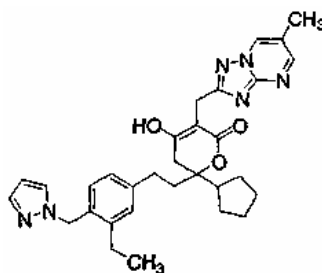
Етап 1: 1-(4-Бром-2-етил-бензил)-1H-піразол



Розчин піразолу (616мг, 9,1ммоль) у безводному ДМФ (30мл) обробляли NaN (60%, 362мг). 4-Бром-1-бромметил-2-етил-бензол (2,5г, 9,1ммоль) додавали та утворений розчин перемішували при

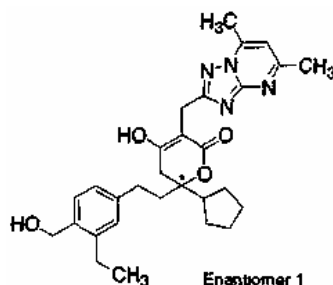
80°C протягом 13 годин перед охолодженням до кімнатної температури. Суміш розбавляли H<sub>2</sub>O, екстрагували Et<sub>2</sub>O. Поєднані органічні екстракти промивали H<sub>2</sub>O, розсоллом, сушили MgSO<sub>4</sub> та концентрували під зменшеним тиском. Залишок очищали флеш-колонковою хроматографією, отримуючи потрібний продукт (1,92г, 80% виходу). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,15 (t, J=7,5Гц, 3H), 2,59-2,66 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,26-6,28 (m, 1H), 6,86-6,88 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,37-7,38 (m, 1H), 7,54-7,55 (m, 1H).

Приклад A(113): 6-Циклопентил-6-{2-[3-етил-4-(1H-піразол-1-ілметил)феніл]етил}-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(112), причому 6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегід застосовано замість 5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегіду. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,89 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,41-1,54 (m, 8H), 1,89 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,27-2,52 (m, 6H), 2,64 (d, J=17,7Гц, 1H), 3,59 (d, J=15,9Гц, 1H), 3,67 (d, J=15,6Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,12 (t, J=15,9Гц, 1H), 6,74 (d, J=7,6Гц, 1H), 6,87 (d, J=7,8Гц, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,54 (d, J=2,2Гц, 1H), 8,53 (d, J=2,2Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

Приклад A(114): Енантіомер 1 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-(гідроксиметил)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он

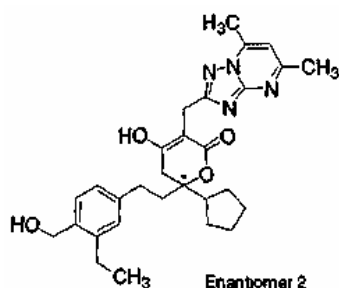


Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-(гідроксиметил)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-ону (Приклад B(33)) (хіральною ВЕРХ (ChiralPac OJ-H, 100бар, 30% MeOH). Час утримання=2,7 хвилин, 100% е.н.

Приклад A(115): Енантіомер 2 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-

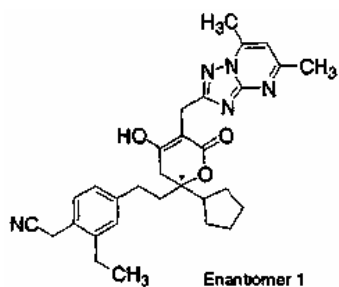
183

іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-(гідроксиметил)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



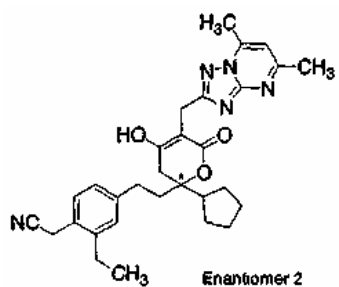
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-(гідроксиметил)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (Приклад В(33)) хіральною ВЕРХ (ChiralPac OJ-H, 100бар, 30% MeOH). Час утримання=3,9 хвилин, 100% е.н.

Приклад А(116): Енантіомер 1 [4-(2-{2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-етилфеніл]ацетонітрил



Заголовну сполуку відділяли від рацемічного [4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-етилфеніл]ацетонітрилу (Приклад А(101)) хіральною ВЕРХ (ChiralPac AD-H, 140бар, 50% MeOH). Час утримання=3,4 хвилин, 100% е.н.

Приклад А(117): Енантіомер 2 [4-(2-{2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-етилфеніл]ацетонітрил



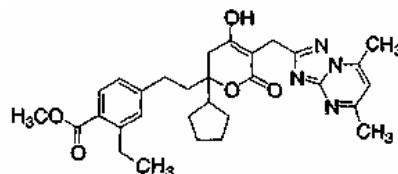
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного [4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-

88909

184

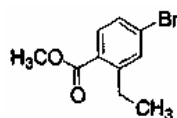
диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-етилфеніл]ацетонітрилу (Приклад А(101)) хіральною ВЕРХ (ChiralPac AD-H, 140бар, 50% MeOH). Час утримання=4,7 хвилин, 100% е.н.

Приклад А(118): Метил 4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-етилбензоат



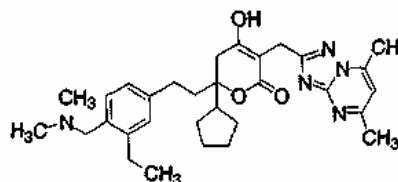
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 4-бром-2-етил-бензойної кислоти метиловий естер з етапу 1 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 того прикладу. <sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,18 (t, J=7,5Гц, 3H), 1,38 (s, 1H), 1,63 (m, 10H), 2,00 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,92 (q, J=7,4Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,08 (d, J=2,8Гц, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,75 (d, J=7,7Гц, 1H). HRMS calcd для C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 533,2759, знайдено: 533,2774.

Етап 1: 4-Бром-2-етил-бензойної кислоти метиловий естер



До розчину 4-бром-2-етил-бензойної кислоти (1,35г, 5,89ммол) у MeOH (40мл) додавали H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 краплю). Суміш перемішували при 90°C протягом 48 годин, після чого летючі продукти видаляли під вакуумом. Залишок розчиняли у Et<sub>2</sub>O, промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> та розсоллом, сушили MgSO<sub>4</sub> та концентрували до прозорого масла (1,01г, 70%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,22 (t, J=7,5Гц, 3H), 2,95 (q, J=7,5Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 7,36 (dd, J=8,3, 2,1Гц, 1H), 7,42 (d, J=2,1Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,3Гц, 1H).

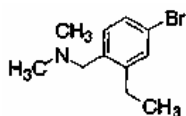
Приклад А(119): 6-Циклопентил-6-(2-{4-[(диметиламіно)метил]-3-етилфеніл}етил)-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому (4-бром-2-етил-бензил)-диметил-амін з етапу 1 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 того прикладу. <sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ

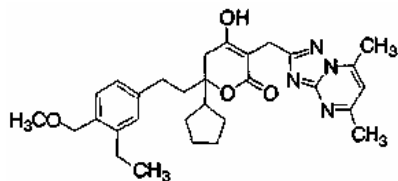
1,09 (t, J=7,5Гц, 3H), 1,38 (s, 1H), 1,55 (s, 5H), 1,69 (s, 2H), 2,10 (s, 2H), 2,49 (m, 7H), 2,54 (s, 3H), 2,65 (dd, J=15,7, 8,2Гц, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,74 (q, J= 14,8Гц, 2H), 4,27 (d, J=5,5Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,35 (d, J=7,7Гц, 1H). Аналіз: розраховано для  $C_{31}H_{41}N_5O_3 \cdot 2,7TФК$ : С, 52,07; Н, 5,25; N, 8,34. Знайдено: С, 51,73; Н, 5,56; N, 8,20.

Етап 1: (4-Бром-2-етил-бензил)-диметил-амін



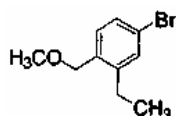
До розчину 4-бром-1-бромметил-2-етил-бензолу (1,12г, 4,03ммол) у MeOH (20мл) додавали диметиламін (2,5мл, 40% розчин у воді). Суміш перемішували протягом 1 години, після чого летючі продукти видаляли під вакуумом. Залишок розчиняли у EtOAc, промивали  $H_2O$ , сушили  $MgSO_4$  та концентрували до прозорого масла (0,910г, 93%).  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,19 (t, J=7,5Гц, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,69 (q, J=7,5Гц, 2H), 3,32 (s, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,28 (m, 2H).

Приклад A(120): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-[3-етил-4-(метоксиметил)феніл]етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1), причому 4-бром-2-етил-1-метоксиметил-бензол з етапу 1 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 того прикладу.  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $DMCO$ ):  $\delta$  1,15 (t, J=7,5Гц, 3H), 1,45 (s, 1H), 1,63 (s, 5H), 1,78 (s, 2H), 2,05 (s, 6H), 2,60 (m, 10H), 3,35 (s, 3H), 3,88 (q, J=16,2Гц, 2H), 4,44 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,1Гц, 2H), 7,24 (d, J=7,7Гц, 1H). Аналіз: розраховано для  $C_{30}H_{38}N_4O_4 \cdot 0,2TФК$ : С, 67,43; Н, 7,11; N, 10,35. Знайдено: С, 67,73; Н, 7,18; N, 10,46.

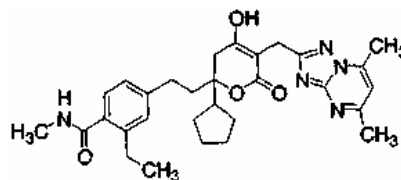
Етап 1: 4-Бром-2-етил-1-метоксиметил-бензол



До розчину (4-бром-2-етил-феніл)-метанолу (0,700г, 3,25ммол) у ДМФ (30мл) додавали NaH (0,156г, 60% дисперсія у мінеральному маслі, 3,90ммол), а потім MeI (0,22мл, 3,58ммол). Суміш перемішували протягом 16 годин та тоді розподіляли між водою та EtOAc. Водний шар екстрагували EtOAc та органічний шар промивали розсолом, сушили  $Na_2SO_4$  та концентрували до жовтого масла. Очистка флеш-колонковою хроматографією

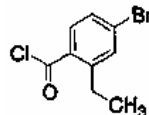
єю (0% до 4% EtOAc у гексанах) дала продукт як прозоре масло (0,51г, 69%).  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,15 (t, J=7,6Гц, 3H), 2,58 (q, J=7,5Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,27 (d, J=2,1Гц, 1H).

Приклад A(121): 4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл}етил)-2-етил-N-метилбензамід



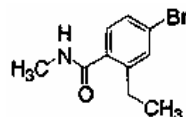
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1), причому 4-бром-2-етил-N-метилбензамід з етапу 2 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-6-пропокси-бензолу з етапу 4 того прикладу.  $^1H$ -ЯМР (300МГц,  $DMCO$ ):  $\delta$  1,09 (t, J=7,4Гц, 3H), 1,41 (s, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,72 (s, 2H), 2,12 (d, J=7,0Гц, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,65 (m, 5H), 2,75 (d, J=4,3Гц, 3H), 2,82 (m, 1H), 3,18 (s, 2H), 3,80 (q, J=17,3Гц, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 8,10 (d, J=4,5Гц, 1H). Аналіз: розраховано для  $C_{30}H_{37}N_5O_4 \cdot 1,5TФК$ : С, 56,40; Н, 5,52; N, 9,97. Знайдено: С, 56,68; Н, 5,57; N, 9,97.

Етап 1: 4-Бром-2-етил-бензоїлхлорид



Розчин 4-бром-2-етил-бензойної кислоти (1,72г, 7,51ммол) у  $SOCl_2$  (50мл) гріли до 90°C та перемішували протягом 2 годин. Летючі продукти видаляли під вакуумом, отримуючи коричневий твердий продукт (1,80г, 96%).  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,22 (t, J=7,4Гц, 3H), 2,89 (q, J=7,5Гц, 2H), 7,49 (m, 2H), 8,03 (d, J=9,0Гц, 1H).

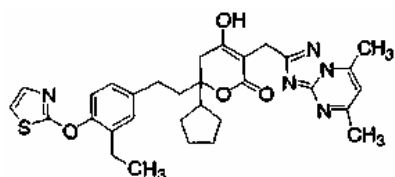
Етап 2: 4-Бром-2-етил-N-метил-бензамід



До розчину 4-бром-2-етил-бензоїлхлориду (1,00г, 4,04ммол) у  $CH_2Cl_2$  (20мл) додавали метиламін (0,70мл, 40% розчин у воді, 8,08ммол). Суміш перемішували протягом 3 годин, після чого летючі продукти видаляли під вакуумом. Залишок розчиняли у EtOAc, промивали  $H_2O$ , сушили  $MgSO_4$  та концентрували до коричневого масла (0,857г, 88%).  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,21 (t, J=7,4Гц, 3H), 2,75 (q, J=7,5Гц, 2H), 2,97 (d, J=4,9Гц, 3H), 5,74 (s, 1H), 7,17 (d, J=8,1Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,1Гц, 1H), 7,39 (s, 1H).

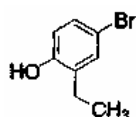
Приклад A(122): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-[3-етил-4-(1,3-тіазол-2-

ілокси)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



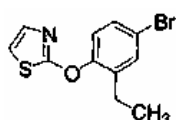
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 2-(4-бром-2-етил-фенокси)-тіазол з етапу 2 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, ДМСО):  $\delta$  1,06 (t, J=7,4Гц, 3H), 1,38 (s, 1H), 1,56 (m, J=3,4Гц, 5H), 1,70 (s, 2H), 2,15 (dd, J=11,2,5,0Гц, 2H), 2,50 (m, 10H), 2,64 (m, 3H), 2,81 (m, 1H), 3,79 (q, J=7,4, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,19 (m, 5H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 1,4\text{ТФК}$ : С, 55,36;Н, 5,00; N, 9,55. Знайдено: С, 55,12;Н, 5,11; N, 9,39.

Етап 1: 4-Бром-2-етил-фенол



До розчину 2-етилфенолу (2,00г, 16,4ммол) у  $\text{CHCl}_3$  (60мл) додавали  $\text{ТВАВr}_3$  (7,91г, 16,4ммол). Суміш перемішували протягом 20 хвилин, після чого додавали насичений  $\text{NaHCO}_3$  та насичений  $\text{Na}_2\text{O}_3\text{S}_2$ . Органічний шар промивали розсолом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували. Фільтрування через  $\text{SiO}_2$  (100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) дала продукт як прозоре масло (2,3г, 72%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,22 (t, J=7,5Гц, 3H), 2,60 (q, J=7,5Гц, 2H), 4,71 (s, 1H), 6,64 (d, J=8,5Гц, 1H), 7,17 (dd, J=8,5,2,4Гц, 1H), 7,25 (m, 1H).

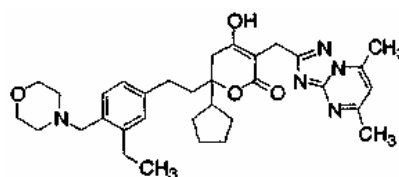
Етап 2: 2-(4-Бром-2-етил-фенокси)-тіазол



До розчину 4-бром-2-етил-фенолу (1,00г, 4,97ммол) у ДМФ (40мл) додавали 2-бромтіазол (0,341мл, 3,82ммол) та мілко подрібнений  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,17г, 22,9ммол). Суміш перемішували при 150°C протягом 15 годин, після чого гарячий розчин фільтрували через фільтр рарег. Фільтрат розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та  $\text{H}_2\text{O}$  та тоді доводили до рН 6,0 6,0Н  $\text{HCl}$ . Водний шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  та органічний шар промивали  $\text{H}_2\text{O}$  та розсолом. Органічний шар сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували, отримуючи жовте масло (1,0г, 92%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,19 (t, J=7,6Гц, 3H), 2,62 (q, J=7,5Гц, 2H), 6,79 (d, J=3,8Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,5Гц, 1H), 7,19 (d, J=3,8Гц, 1H), 7,35 (dd, J=8,7, 2,4Гц, 1H), 7,43 (d, J=2,4Гц, 1H).

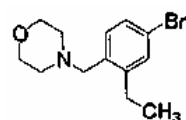
Приклад А(123): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-[3-етил-4-(морфолін-4-

ілметил)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



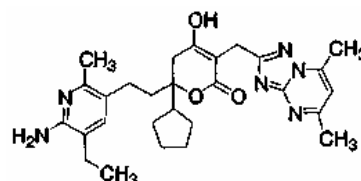
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 4-(4-бром-2-етил-бензил)-морфолін з етапу 1 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, ДМСО):  $\delta$  1,09 (t, J=7,4Гц, 3H), 1,39 (s, 1H), 1,55 (s, 5H), 1,69 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,49 (s, 7H), 2,54 (s, 3H), 2,63 (s, 2H), 2,75 (m, 3H), 3,25 (s, 4H), 3,65 (s, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,94 (d, J=10,9Гц, 2H), 4,33 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,39 (d, J=7,7Гц, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 2,2\text{ТФК}$ : С, 54,47;Н, 5,53; N, 8,49. Знайдено: С, 54,45;Н, 5,67; N, 8,46.

Етап 1: 4-(4-Бром-2-етил-бензил)-морфолін



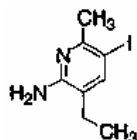
До розчину 4-бром-1-бромметил-2-етил-бензолу (3,67г, 13,2ммол) у  $\text{CH}_3\text{CN}$  (66мл) додавали триетиламін (2,76мл, 19,8ммол) та морфолін (1,38мл, 15,8ммол). Суміш перемішували протягом 1,5 годин, після чого летючі продукти видаляли під вакуумом з отриманням блідо-жовтого твердого продукту (3,7г, 97%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,19 (t, J=7,5Гц, 3H), 2,40 (m, 4H), 2,68 (q, J=7,7Гц, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,22 (d, J=2,1Гц, 1H), 7,30 (d, J=2,1Гц, 1H).

Приклад А(124): 6-[2-(6-Аміно-5-етил-2-метилпіридин-3-іл)етил]-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



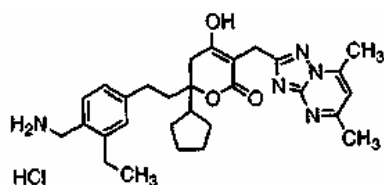
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 3-етил-5-йод-6-метил-піридин-2-іламін з етапу 1 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, ДМСО):  $\delta$  1,06 (t, J=7,3Гц, 3H), 1,36 (s, 1H), 1,56 (s, 5H), 1,72 (s, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,49 (m, 8H), 2,52 (d, J=1,5Гц, 6H), 3,73 (q, J=16,2,2H), 7,04 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,62 (s, 1H). МС-ВР розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3$  (М+Н) $^+$ : 505,2922, знайдено: 505,2936.

Етап 1: 3-Етил-5-йод-6-метил-піридин-2-іламін



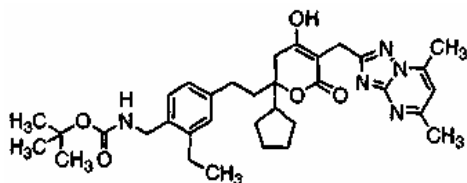
До розчину 2-аміно-3-етил-6-метилпіридину (3,00г, 21,6ммол) у ДМФ (100мл) додавали N-йодсукцинімід (4,86г, 21,6ммол). Суміш перемішували у темряві протягом 15 годин та тоді розподіляли між Et<sub>2</sub>O та H<sub>2</sub>O. Органічний шар промивали розсоллом, сушили MgSO<sub>4</sub> та концентрували, отримуючи коричневий твердий продукт (4,6г, 79%). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,19 (t, J=7,5Гц, 3H), 2,35 (q, J=7,4Гц, 2H), 2,49 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,52 (s, 1H).

Приклад A(125): 6-{2-[4-(Амінометил)-3-етилфеніл]етил}-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он гідрохлорид



трет-Бутил 4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл}етил)-2-етилбензилкарбамат (35мг, 0,06ммол, приклад A(126)) розчиняли у дихлорметані (1мл) та 4Н HCl у діоксані (0,5мл) та перемішували при кімнатній температурі 2 годин. Розчин концентрували, отримуючи білуватий твердий продукт (30мг, 96%). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ млн<sup>-1</sup> 1,14 (t, J=7,54Гц, 3H), 1,37-1,49 (m, 1H), 1,52-1,66 (m, 6H), 1,67-1,77 (m, 2H), 2,05-2,16 (m, 2H), 2,58 (s, 4H), 2,60-2,70 (m, 6H), 2,74-2,80 (m, 1H), 3,80 (d, J=14,51Гц, 2H), 4,02 (q, J=5,78Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,32 (d, J=7,72Гц, 1H), 8,15 (s, 3H). МС (ІРЕ): 504 (M+H)<sup>+</sup>.

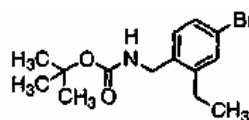
Приклад A(126): трет-Бутил 4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл}етил)-2-етилбензилкарбамат



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1), причому (4-бром-2-етил-бензил)-карбамової кислоти трет-бутиловий естер з етапу 1 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу у тому ж прикладі за винятком обробки, де обробляли розбавленою HCl(водн.) (0,1Н). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ млн<sup>-1</sup> 1,20 (t, 3H), 1,40 (d, J=6,78Гц, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,59

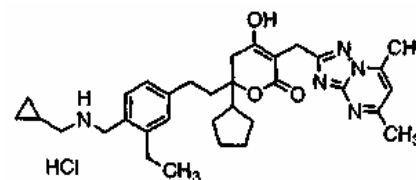
(d, J=3,20Гц, 2H), 1,60-1,71 (m, 10H), 1,88-1,99 (m, 2H), 2,27 (d, J=3,20Гц, 2H), 2,57-2,69 (m, 4H), 2,72-2,80 (m, 2H), 3,39-3,50 (m, 2H), 4,30 (d, J=4,52Гц, 2H), 4,59-4,73 (m, 1H), 6,88-7,01 (m, 3H), 7,16 (d, J=5,84Гц, 1H). МС (ІРЕ): 582 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап 1: (4-Бром-2-етил-бензил)-карбамової кислоти трет-бутиловий естер



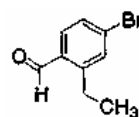
До розчину 4-бром-2-етил-бензиламіну (830мг, 3,9ммол, з етапу 2 прикладу A(131)) та триетиламіну (815мкл, 5,8ммол) у ТГФ (5мл) при кімнатній температурі додавали ді-трет-бутилдикарбонат (1,26г, 5,8ммол). Розчин перемішували протягом 3 годин, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим натрій гідрокарбонатом, тоді насиченим натрій хлоридом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували під вакуумом, отримуючи сирий білуватий твердий продукт (1,4г). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ млн<sup>-1</sup> 1,22 (t, J=7,63Гц, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,64 (q, J=7,54Гц, 2H), 4,29 (d, J=5,65Гц, 2H), 4,67 (s, 1H), 7,12 (d, J=8,10Гц, 1H), 7,28 - 7,32 (m, 1H), 7,33 (d, J=1,88Гц, 1H).

Приклад A(127): 6-Циклопентил-6-[2-(4-[(циклопропілметил)аміно]метил)-3-етилфеніл]етил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1), причому сирий (4-бром-2-етил-бензил)-циклопропілметил-карбамової кислоти трет-бутиловий естер з етапу 2 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу у тому ж прикладі. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, MeOH): δ млн<sup>-1</sup> 0,40-0,48 (m, 2H), 0,70-0,78 (m, 2H), 1,22 (t, J=7,54Гц, 3H), 1,45-1,57 (m, J=7,35Гц, 1H), 1,58-1,70 (m, 5H), 1,73-1,80 (m, J=12,06, 4,14Гц, 2H), 2,06-2,18 (m, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,69-2,78 (m, 12H), 3,00 (d, J=7,54Гц, 2H), 3,61-3,68 (m, 1H), 4,02 (d, J=3,20Гц, 2H), 4,24 (s, 2H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,36 (d, J=7,91Гц, 1H), 7,42 (s, 1H). МС (ІРЕ): 558 (M+H)<sup>+</sup>.

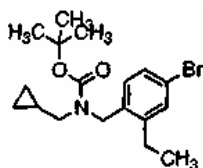
Етап 1: 4-Бром-2-етил-бензальдегід



Морфолін-N-оксид (5,0г, 43ммол) перемішували у дихлорметані (30мл) протягом 3А 30 хвилин

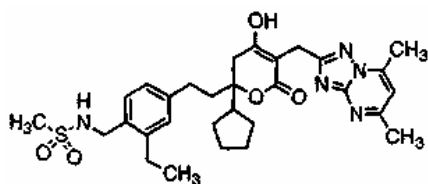
під азотом. (4-Бром-2-етил-феніл)-метанол (3,1г, 14,4ммол), тоді тетрапропіламоній перрутнат (250мг, 0,72ммол) додавали. Розчин перемішували 2 години, тоді фільтрували через шар оксиду силіцію. Оксид силіцію промивали 30% етилацетату у гексанах та органічні продукти поєднували. Розчин концентрували під вакуумом, отримуючи світло-жовте масло (3,4г).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  млн $^{-1}$  1,28 (t, J=7,54Гц, 3H), 3,04 (q, J=7,54Гц, 2H), 7,47 (d, J=1,70Гц, 1H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,69 (d, J=8,29Гц, 1H), 10,23 (s, 1H).

Етап 2: ((4-Бром-2-етил-бензил)-циклопропілметил-карбамової кислоти трет-бутиловий естер



До 4-бром-2-етил-бензальдегіду (3,0г, 13,4ммол) та циклопропілметиламіну (1,0г, 14,1ммол) у дихлорметані (150 мл) додавали магній сульфат (безводний, 200мг) тоді натрій ціаноборгідрид (2,2г, 35ммол). Суміш перемішували при кімнатній температурі 16 годин. Суміш розбавляли водою та розділяли. Органічний шар промивали насиченим натрій хлоридом, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та концентрували під вакуумом до сирого безбарвного масла (3,44г). Залишок знов розчиняли у дихлорметані (100мл) та триетиламіні (3,6мл, 26ммол) тоді додавали ді-трет-бутил дикарбонат (3,5г, 16,25ммол). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, тоді розбавляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим натрій гідрокарбонатом, тоді насиченим натрій хлоридом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували під вакуумом, отримуючи (4-бром-2-етил-бензил)-циклопропілметил-карбамової кислоти трет-бутилов естер (3,6г) як сире масло.

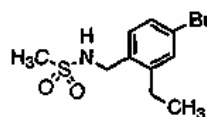
Приклад A(128): N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил)-2-етилбензил]метансульфонамід



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1), причому N-(4-бром-2-етил-бензил)-метансульфонамід з етапу 1 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропоксибензолу у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  млн $^{-1}$  1,21 (t, J=7,54Гц, 3H), 1,36-1,46 (m, 1H), 1,52-1,67 (m, 7H), 1,96-2,06 (m, 2H), 2,38 (s, 1H), 2,48-2,57 (m, 1H), 2,62-2,73 (m, 8H), 2,79 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 4,02-4,15 (m, 2H), 4,27-4,32 (m, 2H), 4,32-4,40 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 6,85 (s, 1H),

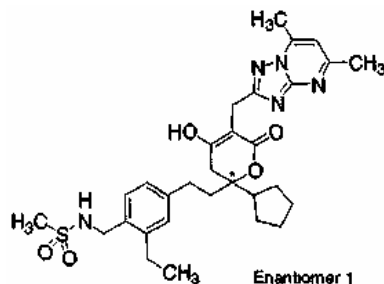
6,96-7,03 (m, 2H), 7,19 (d, J=7,72Гц, 1H). МС (ІРЕ): 582 (M+H) $^+$ .

Етап 1: N-(4-Бром-2-етил-бензил)-метансульфонамід



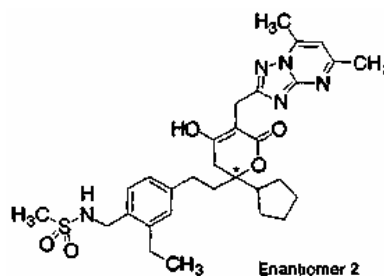
До 4-бром-2-етил-бензиламіну (650мг, 3ммол) та триетиламіну (500мл, 3,6ммол) у дихлорметані (5мл) при кімнатній температурі додавали метансульфонілхлорид (283мкл, 3,6ммол). Розчин перемішували 1 годину, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим натрій гідрокарбонатом, тоді насиченим натрій хлоридом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували під вакуумом до білуватого твердого продукту (880мг, 100%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  млн $^{-1}$  1,25 (t, J=7,54Гц, 3H), 2,69 (q, J=7,54Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 4,27-4,31 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 1H), 7,21 (d, J=8,10Гц, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H).

Приклад A(129): Енантіомер 1 N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил)-2-етилбензил]метансульфонамід



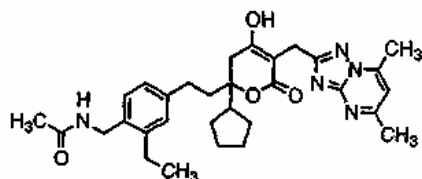
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил)-2-етилбензил]метансульфонамід (Приклад A(128)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak OJ-H, 120бар, 25% MeOH). (4,619 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад A(130): Енантіомер 2 N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил)-2-етилбензил]метансульфонамід



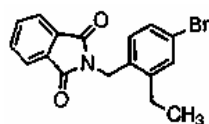
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил)-2-етилбензил]метансульфонамід (Приклад A(128)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak OJ-H, 120бар, 25% MeOH). (6,413 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад A(131): N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил)-2-етилбензил]ацетамід



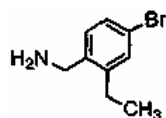
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу A(1), причому N-(4-бром-2-етил-бензил)-ацетамід з етапу 3 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5пропокси-бензолу у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  мл $^{-1}$  1,18 (t, J=7,54Гц, 3H), 1,40 (dd, J=8,19, 6,12Гц, 1H), 1,51 -1,67 (m, 7H), 1,97-2,05 (m, 6H), 2,32-2,44 (m, 1H), 2,56 (d, J=3,58Гц, 1H), 2,58-2,73 (m, 8H), 2,79 (s, 3H), 4,02-4,15 (m, 2H), 4,40 (d, J=5,09Гц, 2H), 5,51 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,12 (d, J=7,72Гц, 1H). MS (IPE): 546 (M+H) $^+$ .

Етап 1: 2-(4-Бром-2-етил-бензил)-ізоіндол-1,3-діон



До 4-бром-1-бромметил-2-етил-бензолу (4,0г, 14,2ммол) у диметилформаміді (100мл) при кімнатній температурі додавали калій фталімід (2,9г, 15,6ммол) та розчин гріли при 80°C протягом 5 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури та виливали у воду. Водний розчин екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні продукти промивали насиченим натрій хлоридом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували під вакуумом до жовтого твердого продукту (4,0г, 82%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  мл $^{-1}$  1,27 (t, J=7,54Гц, 3H), 2,85 (q, J=7,60Гц, 2H), 4,84 (s, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,34 (d, J=2,07Гц, 1H), 7,73 (dd, J=5,46, 3,01Гц, 2H), 7,86 (dd, J=5,56, 3,11Гц, 2H).

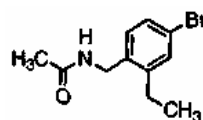
Етап 2: 4-Бром-2-етил-бензиламін



2-(4-Бром-2-етил-бензил)-ізоіндол-1,3-діон (4г, 11,7ммол) та гідразин (1,8мл, 58,3ммол) у хлороформкетанолі (1:1,5, 250мл) гріли при кипінні під

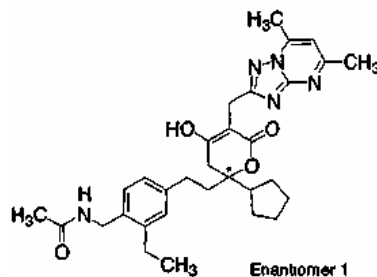
зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через шар броунмілериту. Розчин розбавляли водою та розподіляли. Органічний шар промивали водою, насиченим натрій гідрокарбонатом, тоді насиченим натрій хлоридом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та тоді концентрували під вакуумом до жовтого масла (2,2г, 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  мл $^{-1}$  1,23 (t, J=7,54Гц, 3H), 1,65 (s, 2H), 2,66 (q, J=7,60Гц, 2H), 3,84 (s, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H).

Етап 3: N-(4-Бром-2-етил-бензил)-ацетамід



До 4-бром-2-етил-бензиламіну (700мг, 3,3ммол) та триетиламіну (600мкл, 4,3ммол) у ди-хлорметані (5мл) при кімнатній температурі додавали ацетилхлорид (310мкл, 4,5ммол). Розчин перемішували протягом 1 години, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим натрій гідрокарбонатом, тоді насиченим натрій хлоридом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували під вакуумом до білуватого твердого продукту (820мг, 97%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20 (t, J=7,54Гц, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,62 (q, J=7,54Гц, 2H), 4,38 (d, J=5,46Гц, 2H), 5,59 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,10Гц, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,34 (d, J=1,88Гц, 1H).

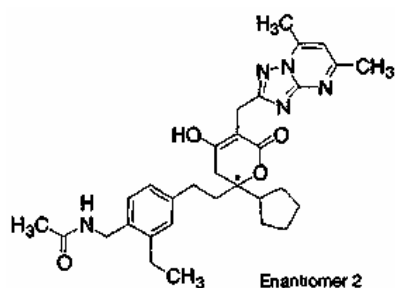
Приклад A(132): Енантіомер 1 of N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил)-2-етилбензил]ацетамід



Заголовну сполуку відділяли від рацемічного N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил)-2-етилбензил]ацетаміду (Приклад A(131)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 50% MeOH). (4,924 хвилин час утримання, 100% е.н.).

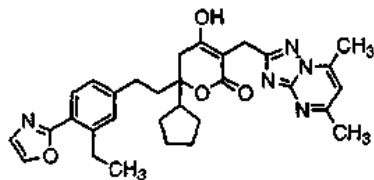
Приклад A(133): Енантіомер 2 of N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил)-2-етилбензил]ацетамід

195



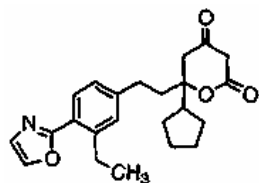
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного N-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил)-2-етилбензил]ацетаміду (Приклад А(131)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 50% MeOH). (6,947 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(134): 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 6-циклопентил-6-{2-[3-етил-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]етил}дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон (Приклад А(135)) застосовано замість 6-циклопентил-6-{2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил}-дигідро-піран-2,4-діону у тому ж прикладі. Вихід: (35мг, 8%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  мн $^{-1}$  1,19 (t, J=7,44Гц, 3H), 1,50-1,57 (m, 3H), 1,57-1,64 (m, J=8,29Гц, 2H), 1,65-1,77 (m, 3H), 1,99-2,07 (m, J=17,33Гц, 1H), 2,33-2,44 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,68-2,80 (m, 7H), 3,03 (q, J=7,41Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,80 (d, J=7,91Гц, 1H). МС (ІРЕ): 542 (M+H) $^+$ .

Приклад А(135): 6-Циклопентил-6-{2-[3-етил-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]етил}дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон



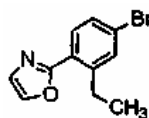
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому 2-(4-бром-2-етил-феніл)-оксазол з етапу 1 нижче застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  мн $^{-1}$  1,21 (t, J=7,44Гц, 3H), 1,42-1,57 (m, 2H), 1,58-1,74 (m, 6H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,24-2,35 (m, 1H), 2,67-2,78 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,89-2,98 (m,

88909

196

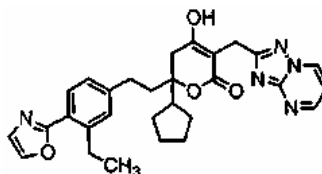
2H), 3,46 (s, 2H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,44-7,53 (m, 1H), 7,77 (d, J=8,29Гц, 1H), 7,84 (s, 1H). МС (ІРЕ): 382 (M+H) $^+$ .

Етап 1: 2-(4-Бром-2-етил-феніл)-оксазол



4-Бром-2-етил-бензойну кислоту (6,8г, 30ммол), діізопропілетиламін (7,8мл, 44,7ммол), О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафлуорфосфат (НАТУ, 14г, 37ммол) та аміноацетальдегід диметиловий етер (4мл, 37ммол) у суміші 2:1 дихлорметан/диметилформамід (120мл) 5 годин при кімнатній температурі. Розчин промивали кількома порціями води, тоді 1Н HCl<sub>(водн.)</sub> та насиченим натрій хлоридом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували під вакуумом до сирого світло-жовтого масла. Залишок знов розчиняли у реагенті Ітона ( $\text{P}_2\text{O}_5$  у метансульфонової кислоті, 100мл) та розчин гріли при 135°C під аргонем протягом 6 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури та обережно виливали на лід. Суміш екстрагували дихлорметаном та органічний шар бул баск промивали насиченим натрій хлоридом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували під вакуумом до сирого масла. Залишок знов розчиняли в етилацетаті та промивали насиченим натрій гідрокарбонатом, тоді насиченим натрій хлоридом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували під вакуумом до чистої коричневої рідини (3,16г, 44%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  мн $^{-1}$  1,24 (t, J=7,54Гц, 3H), 3,09 (q, J=7,54Гц, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,42 (dd, J=8,38, 1,98Гц, 1H), 7,48 (d, J=2,07Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,48Гц, 1H).

Приклад А(136): 6-Циклопентил-6-{2-[3-етил-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]етил}-4-гідрокси-3-([1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл метил)-5,6-дигідро-2H-піран-2-он

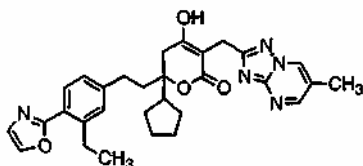


Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 6-циклопентил-6-{2-[3-етил-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]етил}дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон (Приклад А(135)) застосовано замість 6-циклопентил-6-{2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил}-дигідро-піран-2,4-діону у тому ж прикладі, а метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл-метанол застосовано замість 5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-карбальдегіду. Вихід: (57мг, 11%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  мн $^{-1}$  1,20 (t, J=7,44Гц, 3H), 1,53-1,67 (m, 8H), 2,00-2,11 (m, 2H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,51-2,63 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,72-2,83 (m, 2H), 3,04 (q, J=7,54Гц, 2H), 4,14 (d, J=3,77Гц, 2H), 7,04-7,10 (m, 2H), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,25 (s,

197

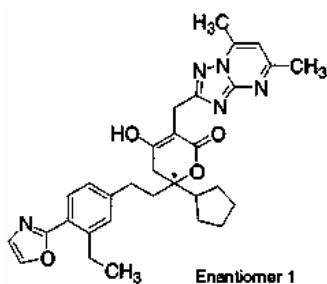
1H), 7,71 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,91Гц, 1H), 8,84 (d, J=5,46Гц, 2H). МС (ІРЕ): 514 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад А(137): 6-Циклопентил-6-{2-[3-етил-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]етил}-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 6-циклопентил-6-{2-[3-етил-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]етил}дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон (Приклад А(135)) застосовано замість 6-циклопентил-6-{2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил}-дигідро-піран-2,4-діону у тому ж прикладі, а 6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегід застосовано замість 5,7-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегіду. Вихід: (58мг, 11%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ млн<sup>-1</sup> 1,19 (t, J=7,44Гц, 3H), 1,40 (d, J=4,33Гц, 1H), 1,53-1,67 (m, 8H), 2,01-2,10 (m, 2H), 2,39 (s, 1H), 2,45-2,49 (m, 3H), 2,54-2,64 (m, 1H), 2,71 (dd, J=11,87, 5,46Гц, 2H), 2,76-2,85 (m, 1H), 3,01 (q, J=7,47Гц, 2H), 4,10 (s, 2H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,91Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,68 (d, J=2,07Гц, 1H). МС (ІРЕ): 528 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад А(138): Енантіомер 1 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он

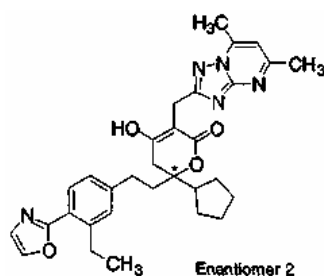


Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он (Приклад А(134)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 50% MeOH). (1,968 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(139): Енантіомер 2 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он

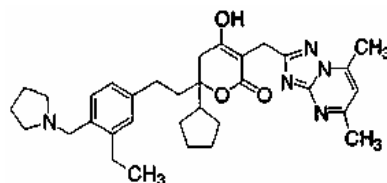
88909

198



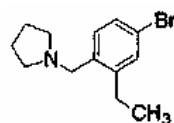
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он (Приклад А(134)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 50% MeOH). (3,537 хвилин час утримання, 95% е.н.).

Приклад А(140): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-(піролісін-1-іл)метил]феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



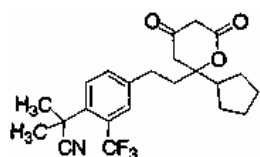
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 1-(4-бром-2-етил-бензил)-піролідін з етапу 1 нижче застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 того прикладу. <sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, DMSO): δ 1,05 (t, J=7,3Гц, 3H), 1,34 (s, 1H), 1,50 (s, 5H), 1,66 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,02 (m, 4H), 2,44 (m, 7H), 2,62 (m, 7H), 3,07 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,75 (q, J=16,2Гц, 2H), 4,30 (d, J=5,3Гц, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,33 (d, J=7,7Гц, 1H). МС-ВР розраховано для C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: 558,3439, знайдено: 558,3446.

Етап 1: 1-(4-Бром-2-етил-бензил)-піролідін



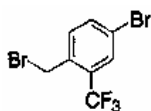
До розчину 4-бром-1-бромметил-2-етил-бензолу (2,00г, 7,19ммол) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30мл) додавали краплями піролідін (1,19мл, 14,4ммол). Суміш перемішували протягом 15 годин та тоді розподіляли між Et<sub>2</sub>O та H<sub>2</sub>O. Органічний шар промивали розсоллом, сушили MgSO<sub>4</sub> та концентрували, отримуючи жовте масло (1,3г, 68%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,19 (t, J=7,5Гц, 3H), 1,76 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,69 (q, J=7,5Гц, 2H), 3,54 (s, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,29 (d, J=1,9Гц, 1H).

Приклад А(141): 2-[4-[2-(2-Циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-(трифлуорметил)феніл]-2-метилпропаннітрил



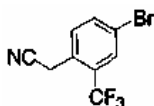
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому 2-(4-бром-2-трифлуорметил-феніл)-2-метил-пропіонітрил з етапу 3 нижче застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,50-1,86 (m, 14H), 1,94-1,98 (m, 2H), 2,27-2,30 (m, 1H), 2,73-2,80 (m, 4H), 3,44 (d,  $J=4,3\text{Гц}$ , 2H), 7,36 (dd,  $J=8,2$ , 1,6Гц, 1H), 7,54 (d,  $J=1,6\text{Гц}$ , 1H), 7,65 (d,  $J=8,2\text{Гц}$ , 1H). (M+H) $^+$  MS (IPE): 422 (M+H) $^+$ .

Етап 1: 4-Бром-1-бромметил-2-трифлуорметил-бензол



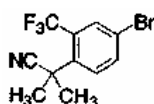
Суміш 4-метил-3-трифлуорбромбензолу (25г, 104,59ммол), N-бромсукциніміду (18,62г, 104,59ммол) та бензоїл пероксиду (1,27г, 5,23ммол) у  $\text{CCl}_4$  (35мл) гріли при 90°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C та тоді фільтрували через спечене скло, промиваючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Фільтрат концентрували та тоді очищали флеш-колонковою хроматографією (0% до 5% EtOAc у гексанах), отримуючи продукт як прозоре масло, що кристалізувалося при стоянні (33,26г, 100%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,57 (s, 2H), 7,46 (d,  $J=8,3\text{Гц}$ , 1H), 7,67 (d,  $J=8,3\text{Гц}$ , 1H), 7,78 (s, 1H).

Етап 2: (4-Бром-2-трифлуорметил-феніл)-ацетонітрил



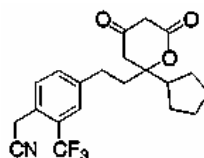
Суміш 4-метил-3-трифлуорбромбензолу (33,26г, 104,261ммол) з етапу 1 вище, KCN (20,43г, 313,67ммол) та тетрабутиламоній бромід (3,37г, 10,45ммол) у суміші  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  1:1 (300мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Шари розділяли та органічний шар промивали  $\text{H}_2\text{O}$  (100мл) 1N HCl (100мл), розсоллом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та тоді концентрували до коричневого масла, котре очищали флеш-колонковою хроматографією (0% до 20% EtOAc у гексанах), отримуючи продукт як прозоре масло (14,9г, 54%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,91 (s, 2H), 7,57 (d,  $J=8,3\text{Гц}$ , 1H), 7,75 (dd,  $J=8,3$ , 2Гц, 1H), 7,84 (d,  $J=2\text{Гц}$ , 1H).

Етап 3: 2-(4-Бром-2-трифлуорметил-феніл)-2-метил-пропіонітрил



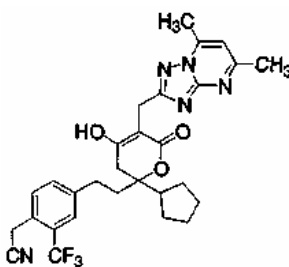
NaH 95% (2,28г, 94,7ммол) суспендували у ДМФ (25мл) та охолоджували до 0°C. (4-Бром-2-трифлуорметил-феніл)-ацетонітрил (5г, 18,94ммол) з етапу 2 вище, розчиняли у ТГФ (35мл) та повільно додавали через канюлю до суспензії NaH. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Метилйодид (11,79мл, 189,36ммол) додавали та утворену суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (100мл). Розчинники видаляли під вакуумом та залишок розподіляли між EtOAc та 1N HCl (100мл). Органічну фазу сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарювали. Сирий органічний продукт очищали флеш-колонковою хроматографією (5% EtOAc у гексанах), отримуючи продукт (4,14г, 75%) як прозоре масло.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,6 (s, 6H), 7,46 (d,  $J=8,3\text{Гц}$ , 1H), 7,67 (d,  $J=8,3\text{Гц}$ , 1H), 7,78 (s, 1H).

Приклад А(142): [4-[2-(2-Циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-(трифлуорметил)феніл]ацетонітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому 4-бром-1-бромметил-2-трифлуорметил-бензол з етапу 2 прикладу А(141) застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48-1,82 (br m, 8H), 1,94-1,97 (m, 2H), 2,24-2,30 (m, 1H), 2,69-2,84 (m, 4H), 3,44 (d,  $J=4,04\text{Гц}$ , 2H), 3,92 (s, 2H), 7,40 (d,  $J=8,08\text{Гц}$ , 1H), 7,47 (s, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H). MS (IPE): 394 (M+H) $^+$ .

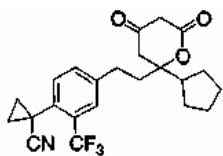
Приклад А(143): [4-[2-[2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-(трифлуорметил)феніл]ацетонітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому [4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-(трифлуорметил)феніл]ацетонітрил (приклад А(142)) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,38-1,74 (br m, 10H), 2,13-2,23 (m, 1H), 2,49-2,58 (m, 7H), 2,73-2,87 (m, 3H), 3,76 (d,  $J=16\text{Гц}$ , 1H), 3,85 (d,  $J=16\text{Гц}$ , 1H), 4,16 (s, 2H), 7,06

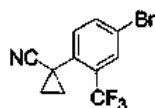
(s, 1H), 7,64-7,77 (m, 3H), 10,87 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $C_{29}H_{30}F_3N_5O_3 \cdot H_2O$ : C, 61,91; H, 5,55, N, 12,45; Знайдено: C, 62,00; H, 5,85, N, 12,65. МС (ІРЕ): 554,1 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад А(144): 1-[4-(2-(2-Циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-(трифлуорметил)феніл]циклопропанкарбонітрил



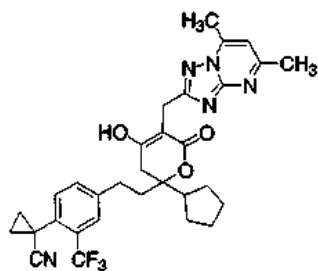
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому 1-(4-бром-2-трифлуорметил-феніл)-циклопропанкарбонітрил з етапу 1 нижче застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 того прикладу. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,41-1,43 (m, 2H), 1,53-1,77 (m, 10H), 1,93-1,97 (m, 2H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,72-2,80 (m, 4H), 3,44 (d, J=4,8Гц, 2H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,47-7,49 (m, 2H). МС (ІРЕ): 420 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап 1: 1-(4-Бром-2-трифлуорметил-феніл)-циклопропанкарбонітрил



При перемішуванні до розчину (4-бром-2-трифлуорметил-феніл)-ацетонітрилу (3,33г, 12,61ммол) з етапу 2 прикладу А(141), бензилтриетиламоній хлориду (0,057г, 0,25ммол) та 1-бром-2-хлоретану (1,57г, 10,94ммол), додавали краплями розчин NaOH 40% (3мл). Реакційну суміш перемішували 6 годин при 50°C. Після реакційну суміш гасили 1Н НСІ (30мл) та екстрагували EtOAc (3×30мл). Органічну фазу сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випарювали. Сирий органічний продукт очищали флеш-колонковою хроматографією (10% EtOAc у гексанах), отримуючи продукт (3,1г, 86%) як прозоре масло. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,4-1,44 (m, 2H), 1,76-1,80 (m, 2H), 7,44 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,69 (dd, J=8,3, 2Гц, 1H), 7,84 (d, J=2Гц, 1H).

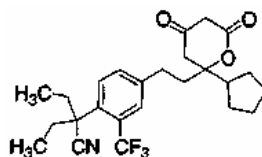
Приклад А(145): 1-[4-(2-(2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-(трифлуорметил)феніл]циклопропанкарбонітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 1-[4-(2-циклопентил-4,6-

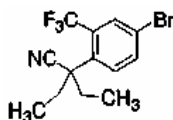
діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-(трифлуорметил)феніл]циклопропанкарбонітрил (приклад А(144)) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону того прикладу. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,86-0,90 (m, 2H), 1,27-1,79 (m, 12H), 2,11-2,16 (m, 1H), 2,48-2,59 (m, 7H), 2,76-2,80 (m, 3H), 3,75 (d, J=16Гц, 1H), 3,86 (d, J=16Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,65-7,70 (m, 3H), 10,87 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $C_{31}H_{32}F_3N_5O_3 \cdot 1,0H_2O$ : C, 62,30; H, 5,73, N, 11,72; Знайдено: C, 62,40; H, 5,85, N, 11,90. МС (ІРЕ): 580,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад А(146): 2-[4-(2-(2-Циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-(трифлуорметил)феніл]-2-етилбутаннітрил



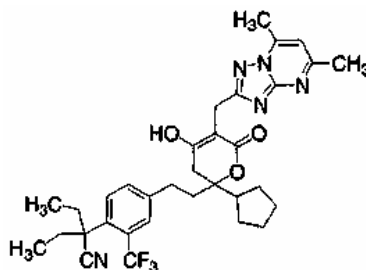
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(2), причому 2-(4-бром-2-трифлуорметил-феніл)-2-етил-бутиронітрил з етапу 1 нижче застосовано замість 4-бром-2-етил-5-метокси-піридину з етапу 6 того прикладу. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (t, J=7,2Гц, 6H), 1,45-1,78 (m, 8H), 1,96-2,31 (m, 7H), 2,74-2,80 (m, 4H), 3,44 (d, J=3,03Гц, 2H), 7,35 (del, J=8,08, 1,77Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,08, 1H). МС (ІРЕ): 450 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап 1: 2-(4-Бром-2-трифлуорметил-феніл)-2-етил-бутиронітрил



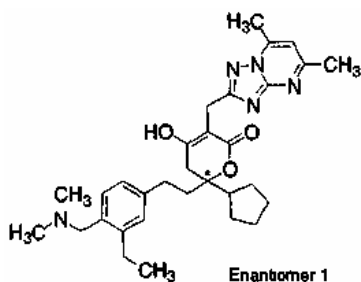
Заголовну сполуку отримували аналогічно етапу 3 прикладу А(141), причому йодетан застосовано замість метилйодиду у тому ж прикладі. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,75 (t, J=7,2Гц, 6H), 1,3-1,4 (m, 4H), 7,46 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,3Гц, 1H), 7,78 (s, 1H).

Приклад А(147): 2-[4-(2-(2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-(трифлуорметил)феніл]-2-етилбутаннітрил



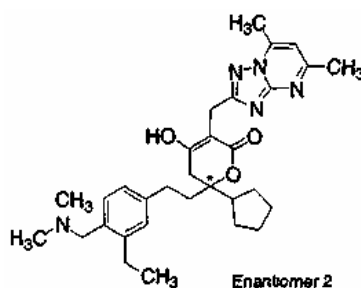
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 2-[4-(2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-(трифлуорметил)феніл]-2-етилбутаннітрил (приклад А(146)) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,77 (t,  $J=7,2\text{Гц}$ , 6H), 1,28-1,62 (m, 10H), 1,90-2,10 (m, 5H), 2,36-2,50 (m, 7H), 2,58-2,74 (m, 3H), 3,62 (d,  $J=16\text{Гц}$ , 1H), 3,74 (d,  $J=16\text{Гц}$ , 1H), 6,97 (s, 1H), 7,58-7,67 (m, 3H), 10,77 (s, 1H). МС (ІРЕ): 610 (M+H) $^+$ .

Приклад А(148): Енантіомер 1 6-Циклопентил-6-(2-{4-[(диметиламіно)метил]-3-етилфеніл}етил)-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-6-(2-{4-[(диметиламіно)метил]-3-етилфеніл}етил)-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он (238мг, Приклад А(119)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 35% MeOH/0,1% триетиламін). (31,7мг, 2,108 хвилин час утримання, 100% е.н.).

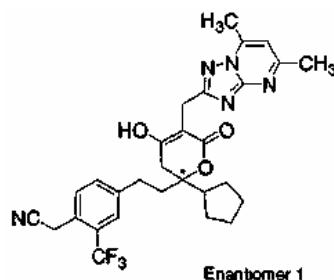
Приклад А(149): Енантіомер 2 6-Циклопентил-6-(2-{4-[(диметиламіно)метил]-3-етилфеніл}етил)-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-6-(2-{4-[(диметиламіно)метил]-3-етилфеніл}етил)-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он (238мг, Приклад А(119)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 35% MeOH/0,1% триетиламін). (20,7мг, 3,754 хвилин час утримання, 100% е.н.).

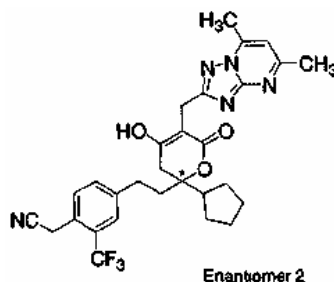
Приклад А(150): Енантіомер 1 [4-(2-{2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-

дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-(трифлуорметил)феніл]ацетонітрил



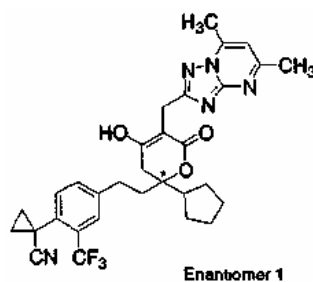
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного [4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-(трифлуорметил)феніл]ацетонітрилу (490мг, Приклад А(143)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 50% MeOH). (100мг, 1,64 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(151): Енантіомер 2 [4-(2-{2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-(трифлуорметил)феніл]ацетонітрил



Заголовну сполуку відділяли від рацемічного [4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-(трифлуорметил)феніл]ацетонітрилу (490мг, Приклад А(143)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 50% MeOH). (75мг, 3,67 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(152): Енантіомер 1 1-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-(трифлуорметил)феніл]циклопропанкарбонітрил

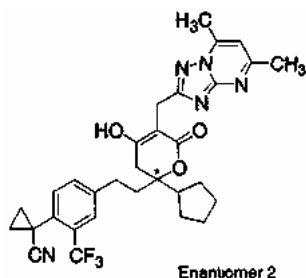


Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 1-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-

205

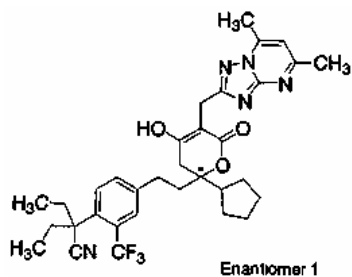
диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-(трифлуорметил)феніл]циклопропанкарбонітрилу (250мг, Приклад А(145)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 50% MeOH). (95мг, 1,66 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(153): Енантіомер 2 1-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-(трифлуорметил)феніл]циклопропанкарбонітрил



Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 1-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-(трифлуорметил)феніл]циклопропанкарбонітрилу (250мг, Приклад А(145)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 50% MeOH). (67мг, 5,36 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(154): Енантіомер 1 2-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-(трифлуорметил)феніл]-2-етилбутаннітрил

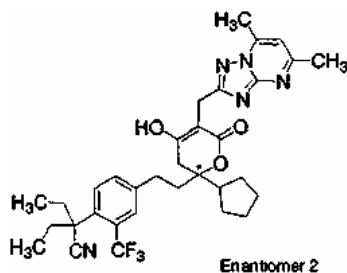


Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 2-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-(трифлуорметил)феніл]-2-етилбутаннітрилу (180мг, Приклад А(147)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 30% MeOH). (62,27мг, 2,47 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(155): Енантіомер 2 2-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-(трифлуорметил)феніл]-2-етилбутаннітрил

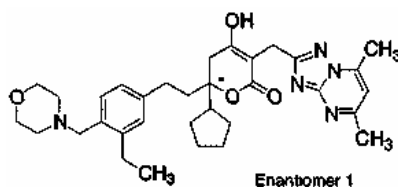
88909

206



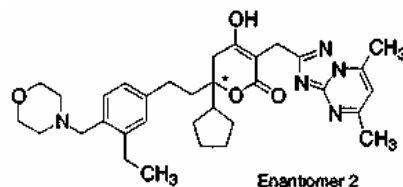
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 2-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-(трифлуорметил)феніл]-2-етилбутаннітрилу (180мг, Приклад А(147)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 30% MeOH). (180мг, 7,57 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(156): Енантіомер 1 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-(морфолін-4-ілметил)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



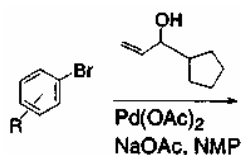
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-(морфолін-4-ілметил)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (151мг, Приклад А(123)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 40% MeOH). (32мг, 3,302 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад А(157): Енантіомер 2 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-(морфолін-4-ілметил)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он

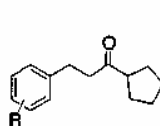


Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-{2-[3-етил-4-(морфолін-4-ілметил)феніл]етил}-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-ону (151мг, Приклад А(123)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 40% MeOH). (34мг, 9,004 хвилин час утримання, 100% е.н.).

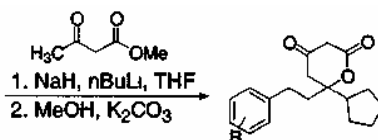
207



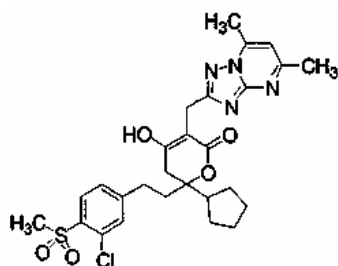
88909



208

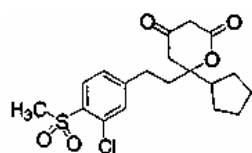


Приклад В(1): 6-{2-[3-Хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]етил}-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 6-{2-[3-хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]етил}-6-циклопентилдигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон (Приклад В(2)) застосовано замість 6-циклопентил-6-{2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил}-дигідро-піран-2,4-діону у тому ж прикладі. <sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45-2,22 (m, 11H), 2,56 (s, 3H), 2,70-2,99 (m, 7H), 3,02 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 6,99 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,36 (m, 2H). Аналіз: розраховано для C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: C, 58,01;H, 5,59; N, 10,02. Знайдено: C, 58,05;H, 5,50; N, 9,89.

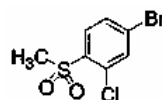
Приклад В(2): 6-{2-[3-Хлор-4-(метилсульфоніл)феніл]етил}-6-циклопентилдигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон



Метилацетоацетат (1,03мл, 9,5ммол) додавали до охолодженої до 0°C суспензії NaH (0,38г, 9,5ммол, 60% дисперсія у мінеральному маслі) у ТГФ (30мл). Через 15 хвилин додавали n-BuLi (3,8мл, 9,5ммол, 2,5М у гексанах). Утворений діаніон перемішували протягом ще 30 хвилин та тоді обробляли розчином 3-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-1-циклопентил-пропан-1-ону (1,0г, 3,18ммол, з етапу 2 нижче) у ТГФ (20мл). Після перемішування протягом 30 хвилин при 0°C та тоді при кімнатній температурі протягом 2 годин реакційну суміш гасили 1Н НСІ та екстрагували EtOAc. Органічні шари промивали розсолем, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували до жовтого масла, що застосовували без очистки. Масло розчиняли у метанолі (100мл), обробляли калій карбонатом (1,0г, 7,2ммол) та гріли при кипінні під зворотним холодильником під азотом протягом 60 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між водою та ІПЕ. Водний шар підкислювали 1Н НСІ та екстрагували EtOAc. Органічні шари промивали розсолем, су-

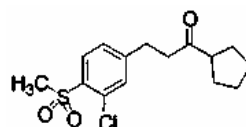
шили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували, отримуючи продукт (0,9г, 71% виходу). <sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25-2,30 (m, 11H), 2,75-3,16 (m, 6H), 3,26 (s, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,40 (m, 2H).

Етап 1: 4-Бром-2-хлор-1-метансульфоніл-бензол



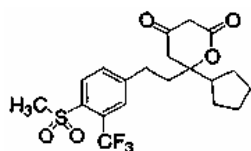
Гідазин моногідрат (1,51мл, 48ммол) додавали до охолодженого до 0°C розчину 4-бром-2-хлорбензолсульфонілхлориду (5г, 17,2ммол) у ТГФ (50мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин та тоді розчинник видаляли під вакуумом, отримуючи білий твердий продукт. Твердий продукт розчиняли у EtOH (100мл) та обробляли натрій ацетатом (6,56г, 80ммол), а потім метилйодидом (4,9мл, 79ммол). Реакційну суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 18 годин. Розчинник видаляли під вакуумом, отримуючи залишок, що розподіляли між 1Н НСІ та EtOAc. Органічний шар сушили MgSO<sub>4</sub> та концентрували. Сиру суміш очищали флеш-колонковою хроматографією, отримуючи продукт (1,5г, 32%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,26 (s, 3H), 7,63 (dd, J=8,5,1,9Гц, 2H), 7,74 (d, J=1,9Гц, 1H), 8,02 (d, J=8,5Гц, 1H).

Етап 2: 3-(3-Хлор-4-метансульфоніл-феніл)-1-циклопентил-пропан-1-он



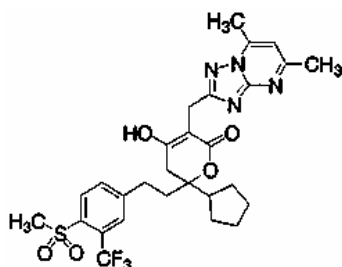
Суміш 4-бром-2-хлор-1-метансульфоніл-бензолу (1,5г, 5,6ммол), 1-циклопентил-2-пропан-1-олу (0,88г, 6,96ммол) та натрій ацетату (0,57г, 6,9ммол) у DMAC (20мл) продували азотом протягом 30 хвилин. Паладій (II) ацетат (25мг, 0,11ммол) додавали та суміш гріли до 90°C під азотом протягом 16 годин. Реакційну суміш розподіляли між 1Н НСІ та EtOAc. Органічні шари промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub>, розсолем, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрували до коричневого масла. Очистка флеш-колонковою хроматографією (0% до 20% EtOAc у гексанах) дала потрібний продукт (1,2г, 69%). <sup>1</sup>Н ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,56-1,85 (br m, 8H), 2,83 (m, 3H), 2,96 (t, J=7,5Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), 7,29 (dd, J=8,1, 1,5Гц, 1H), 7,39 (d, J=1,5Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,1Гц, 1H).

Приклад В(3): 6-Циклопентил-6-{2-[4-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорометил)феніл]-етил}дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон



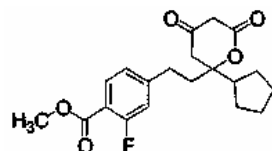
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(2), причому 4-бром-1-метансульфоніп-2-трифлуорметил-бензол застосовано замість 4-бром-2-хлорбензолсульфонілхлориду з етапу 1 того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,50-2,40 (m, 11H), 2,80-3,46 (m, 9H), 7,52 (d,  $J=1,56\text{Гц}$ , 1H), 7,78 (s, 1H), 7,90 (d,  $J=1,08\text{Гц}$ , 1H).

Приклад В(4): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-[4-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорметил)феніл]етил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



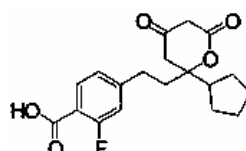
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 6-циклопентил-6-[2-[4-(метилсульфоніл)-3-(трифлуорметил)феніл]етил]дигідро-2H-піран-2,4(3H)-діон (Приклад В(3): застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,35-2,19 (m, 11H), 2,40 (m, 5H), 2,73 (m, 5H), 3,04 (t,  $J=12,57\text{Гц}$ , 2H), 3,13 (s, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,52 (d,  $J=1,52\text{Гц}$ , 1H), 7,80 (s, 1H), 7,90 (d,  $J=2,56\text{Гц}$ , 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5\text{SF}_3$ : C, 56,74; H, 5,27; N, 9,45. Знайдено: C, 56,50; H, 5,40; N, 9,04.

Приклад В(5): Метил 4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-флуорбензоат



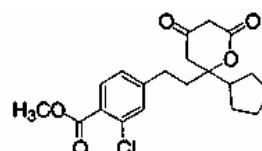
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(2), причому 4-бром-2-флуор-бензойної кислоти метиловий естер застосовано замість 4-бром-2-хлорбензолсульфонілхлориду з етапу 1 того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,38-2,30 (m, 11H), 2,80-3,15 (m, 6H), 3,88 (s, 3H), 6,91 (d,  $J=7,91\text{Гц}$ , 1H), 7,17 (m, 1H), 7,93 (d,  $J=7,56\text{Гц}$ , 1H).

Приклад В(6): 4-[2-(2-Циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-флуорбензойна кислота



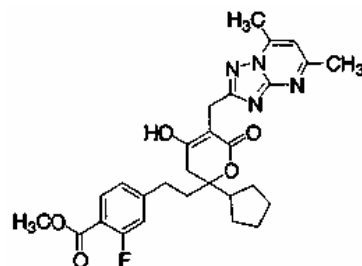
Метил 4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-флуорбензоат (приклад В(5)) (300мг) обробляли 4Н NaOH (10мл) та перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Суміш тоді підкислювали 1Н HCl (20мл) та продукт екстрагували етилацетатом (2×20мл). Поєднані органічні шари сушили магній сульфатом та концентрували до твердого продукту. Твердий продукт перекристалізовували з діетилового етеру, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (120мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц, MeOD):  $\delta$  1,38-2,30 (m, 11H), 2,80-3,12 (m, 6H), 6,91 (d,  $J=7,19\text{Гц}$ , 1H), 7,17 (m, 1H), 7,86 (d,  $J=7,19\text{Гц}$ , 1H).

Приклад В(7): Метил 2-хлор-4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2H-піран-2-іл)етил]бензоат



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(2), причому 4-бром-2-хлор-бензойної кислоти метиловий естер застосовано замість 4-бром-2-хлорбензолсульфонілхлориду з етапу 1 того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,38-2,30 (m, 11H), 2,78-3,15 (m, 6H), 3,98 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,19 (d,  $J=1,58\text{Гц}$ , 1H), 7,62 (d,  $J=1,56\text{Гц}$ , 1H).

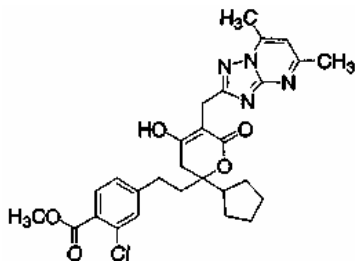
Приклад В(8): Метил 4-(2-[2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил)-2-флуорбензоат



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому метил 4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-флуорбензоат (приклад В(5)) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25-1,85 (m, 8H), 2,01-1,10 (m, 3H), 2,58-2,80 (m, 10H), 3,10 (t,  $J=12,57\text{Гц}$ , 1H), 3,88 (s, 3H), 6,91 (d,  $J=2,57\text{Гц}$ , 1H), 6,99 (s, 1H), 7,15 (d,  $J=1,58\text{Гц}$ , 1H), 7,92 (m, 1H).

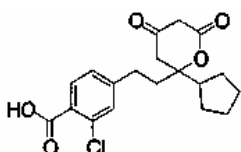
Аналіз: розраховано для  $C_{28}H_{31}N_4O_5F$ : С, 64,36; Н, 5,98; N, 10,72. Знайдено: С, 64,50; Н, 5,40; N, 10,70.

Приклад В(9): Метил 2-хлор-4-[2-(2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]бензоат



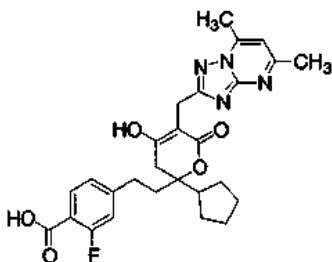
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому метил 2-хлор-4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]бензоат (приклад В(7)) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону у тому ж прикладі.  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,25-1,85 (m, 8H), 2,01-1,10 (m, 3H), 2,58-2,80 (m, 10H), 3,10 (t,  $J=12,57$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,91 (d,  $J=2,57$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,19 (d,  $J=1,8$ Гц, 1H), 7,62 (d,  $J=1,56$ Гц, 1H).

Приклад В(10): 2-Хлор-4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]бензойна кислота



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(6), де метил 2-хлор-4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]бензоат (приклад В(7)) застосовано замість метил 4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-флуорбензоат у тому ж прикладі.  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,38-2,30 (m, 11H), 2,78-3,15 (m, 6H), 7,10 (s, 1H), 7,19 (d,  $J=1,58$ Гц, 1H), 7,62 (d,  $J=1,56$ Гц, 1H), 12,30 (s, 1H).

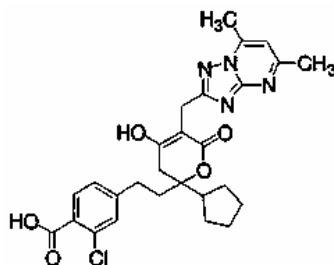
Приклад В(11): 4-[2-(2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-флуорбензойна кислота



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 4-[2-(2-циклопентил-4,6-

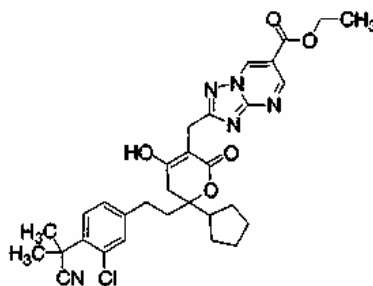
діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-флуорбензойну кислоту (приклад В(6)): застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону у тому ж прикладі.  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,25-1,85 (m, 8H), 2,01-1,10 (m, 3H), 2,58-2,80 (m, 10H), 3,10 (t,  $J=12,57$ Гц, 1H), 6,94 (d,  $J=2,57$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,20 (d,  $J=8,29$ Гц, 1H), 7,90 (m, 1H).

Приклад В(12): 2-Хлор-4-[2-(2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]бензойна кислота



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 2-хлор-4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]бензойну кислоту (приклад В(10)) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону у тому ж прикладі.  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,25-1,85 (m, 8H), 2,01-1,10 (m, 3H), 2,58-2,80 (m, 10H), 3,10 (t,  $J=12,57$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,22 (d,  $J=7,26$ Гц, 1H), 7,60 (d,  $J=7,56$ Гц, 1H).

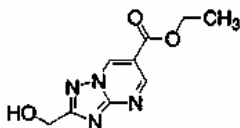
Приклад В(13): Етил 2-[(6-[2-[3-хлор-4-(1-ціано-1-метилетил)феніл]етил]-6-циклопентил-4-гідрокси-2-оксо-5,6-дигідро-2Н-піран-3-іл)метил][1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилат



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 2-[2-хлор-4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксо-тетрагідро-піран-2-іл)-етил]-феніл]-2-метил-пропіонітрил з етапу 5 прикладу В(22) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону, а 2-форміл-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер з етапу 2 нижче застосовано замість 2,5-диметил-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегіду у тому ж прикладі.  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,36 (t,  $J=7,56$ Гц, 3H), 1,42-1,68 (m, 8H), 1,85 (s, 6H), 2,00-2,25 (m, 5H), 3,24-3,48 (m, 5H), 4,24 (q,  $J=12,06$ Гц, 2H), 6,89-7,39 (m, 5H). Аналіз:

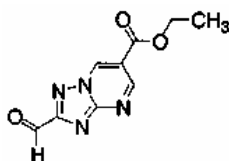
розраховано для  $C_{31}H_{34}ClN_5O_5$ : C, 62,89; H, 5,79; N, 11,83. Знайдено: C, 62,94; H, 5,73; N, 11,46.

Етап 1: 2-Гідроксиметил-[1,2,4]триазоло[1,5]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер



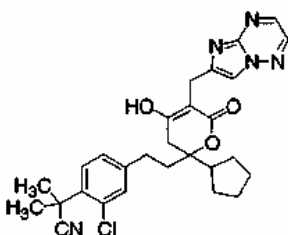
5-Аміно-1H-[1,2,4]триазол-3-іл)-метанол (Bru-Magniez et al. US (1995) US 5387747 A19950207) (7,9г, 41,6ммол) змішували з 2-форміл-3-оксопропіонової кислоти етиловим естером (Torri Sigeri et al. Synthesis (1986) 5 pg 400-402), (6,0г, 41,6ммол) в оцтовій кислоті (30мл). Реакційну суміш гріли до 60°C протягом 18 годин. Після цього суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли діетиловим етером (200мл). Продукт випадає з розчину. Тверді продукти тоді фільтрували та промивали діетиловим етером (200мл), продукт сушили у вакуумній шафі протягом 5 годин, отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (8,0г).  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,47 (t, J=6,97,Гц, 3H), 3,00 (bs, 1H), 4,53 (q, J=7,16Гц, 2H), 5,00 (s, 2H), 9,40 (d, J=2,07,Гц, 1H), 9,50 (d, J=2,07,Гц, 1H).

Етап 2: 2-Форміл-[1,2,4]триазоло[1,5-]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер



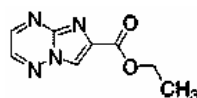
2-Гідроксиметил-[1,2,4]триазоло[1,5]піримідин-6-карбонової кислоти етилов естер (1,0г, 4,5ммол) змішували з TEMPO (75мг, 7,5% by wt) та  $PhI(OAc)_2$  (1,59г, 4,95ммол) у дихлорметані (7,5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого реакційну суміш очищали флеш-колонковою хроматографією (0% до 70% EtOAc у гексанах) дала продукт як білий твердий продукт (800мг).  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,42 (t, J=6,97,Гц, 3H), 4,48 (q, J=6,97Гц, 2H), 5,00 (s, 2H), 9,39 (d, J=2,26,Гц, 1H), 10,12 (d, J=2,26,Гц, 1H), 10,20 (s, 1H).

Приклад В(14): 2-(2-Хлор-4-[2-(2-циклопентил-4-гідрокси-5-(імідазо[1,2-b][1,2,4]триазин-6-ілметил)-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл]етил)феніл)-2-метилпропаннітрил



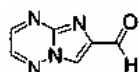
Отримано аналогічно прикладу А(1), застосовуючи імідазо[1,2-b][1,2,4]триазин-6-карбальдегід (47мг, 0,34ммол, з етапу 2 нижче) замість 5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегіду, а 2-[2-хлор-4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксо-тетрагідро-піран-2-іл)-етил]-феніл]-2-метилпропіонітрил (87мг, 0,22ммол з етапу 5 прикладу В(22)) замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону. Вихід: 10мг, 8,7%.  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,24-1,74 (m, 8H), 1,83 (s, 6H), 1,98-2,02 (m, 2H), 2,39 (t, J=8,84Гц, 1H), 2,50 (d, J=17,68Гц, 1H), 2,63-2,71 (m, 2H), 2,76 (d, J=17,94Гц, 1H), 4,02 (d, J=3,03Гц, 2H), 7,06 (dd, J=8,08, 1,77Гц, 1H), 7,20 (d, J=1,77Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,08Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,44 (dd, J=21,73, 2,02Гц, 2H).

Етап 1: Імідазо[1,2-b][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти етиловий естер



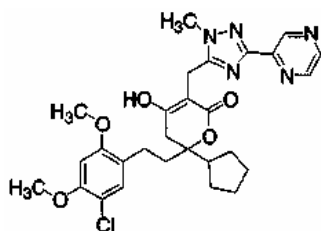
Розчин 3-аміно-1,2,4-триазин (5,0г, 52ммол) та етилбромпірувату (11мл, 88ммол) в етанолі (50мл) гріли до кипіння під зворотним холодильником протягом 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та тоді розподіляли між 200мл EtOAc та 200мл води. Шари розділяли та органічний шар сушили  $MgSO_4$ . Тверді продукти видаляли фільтруванням та тоді розчинник видаляли роторним випарюванням. Залишок очищали хроматографією (90г  $SiO_2$ , 50-70% EtOAc у гексанах), отримуючи потрібний продукт (181мг, 1,8%). МС (ІРЕ): 192,4 (M+H) $^+$ .

Етап 2: Імідазо[1,2-b][1,2,4]триазин-6-карбальдегід



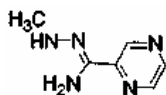
До розчину імідазо[1,2-b][1,2,4]триазин-6-карбонової кислоти етилового естеру (500мг, 2,6ммол, з етапу 1 вище) у  $CH_2Cl_2$  (15мл), охолодженому до -78°C, додавали діізобутилалюміній гідрид (2,6мл, 1,5М у толуолі). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години та тоді додавали додатковий діізобутилалюміній гідрид (1мл, 1,5М). Через більше 20 хвилин, холодну реакційну суміш гасили EtOAc (10мл) та тоді MeOH (10мл). Після нагрівання реакційної суміші до кімнатної температури додавали 30мл 0,3М HCl. Шари розділяли. Водну фазу екстрагували три рази 10мл  $CH_2Cl_2$ . Після органічні шари поєднували та сушили  $MgSO_4$ , тверді продукти видаляли фільтруванням. Органічну рідину концентрували роторним випарюванням та утворене масло хроматографували (40г  $SiO_2$ , 50-100% EtOAc у гексанах), отримуючи потрібний продукт (47мг, 12%).  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,48 (s, 2H), 8,62 (d, J=1,77Гц, 1H), 10,25 (s, 1H).

Приклад В(15): 6-[2-(5-Хлор-2,4-диметоксифеніл)етил]-6-циклопентил-4-гідрокси-3-[(1-метил-3-піразин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-5-іл)метил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



Розчин 6-[2-(5-хлор-2,4-диметокси-феніл)-етил]-6-циклопентил-дигідро-піран-2,4-діону (0,300г, 0,78ммол, з етапу 6 нижче) у гарячому ізопропанолі (5мл) обробляли  $(\text{CH}_3)_2\text{NHBH}_3$  (48мг, 0,815ммол, 1,04еквів.), тоді розчином 2-метил-5-піразин-2-іл-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегід дигідрохлорид моногідрату (229мг, 0,819ммол, 1,05еквів., з етапу 3 нижче) у ізопропанолі (3мл), що містить триетиламін (0,230мл, 2еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі, повне перетворення через 1 годину. Суміш підкислювали 1М водн HCl до pH 2, перемішували протягом 10 хвилин та концентрували під вакуумом, отримуючи смолу. Це розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном, що містить 10% метанолу (3×15мл). Екстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували, отримуючи сирий продукт (410мг). Цей матеріал перекристалізовували з гарячої суміші метиленхлорид/етер, тоді утворений твердий продукт розтирали з ацетоном, що містить петролейний етер, фільтрували та сушили, отримуючи заголовний продукт (107мг, 24%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  1,26-1,75 (m, 8H), 1,78-2,13 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,45-2,50 (m, 2H, перекрито  $\text{DMCO-d}_6$ ), 2,65 (d,  $J=17,9\text{Гц}$ , 1H), 2,73 (d,  $J=17,9\text{Гц}$ , 1H), 3,73 (s, m перекрито, 5H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 8,6 (m, перекрито, 2H), 8,93 (s, 1H), 11,07 (br s, 1H). PX-МС (XIAT) розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_5$ : 553,21, знайдено:  $(\text{M}+\text{H}^+)$ : 554,4 m/z.

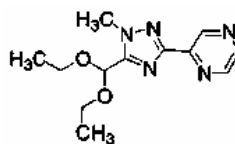
Етап 1: N'-Метилпіразин-2-карбонідрозонамід



Колбу на 2л завантажували розплавленим 2-ціанопіразином (50,0г, 0,48мол), метилгідрaziном (80,0г, 1,7мол, 3,6еквів.) та етанолом (300мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі під азотом протягом 3 годин, після чого завершення реакції виявляли PX/МС. Жовті голки, котрі викристалізувалося, фільтрували та промивали гептаном для видалення непрореагуваного метилгідразину. Фільтрат концентрували під вакуумом до невеликого об'єму з утворенням додаткового осаду. Фільтрування, промивання та концентрацію повторювали три рази, отримуючи додаткові партії продукту. Поєднані партії суспендували у гептані (400мл), перемішували протягом 1 години, фільтрували, промивали гептаном та сушили під вакуумом при 50°C протягом ночі, отримуючи заголовний амідазон (55,4г, 76%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,01 (s, 3H), 3,80 (br s, 1H), 5,04 (br s, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,32 (s, 1H). МС (XIAT)

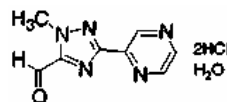
розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_5$ : 151,09, знайдено:  $(\text{M}+\text{H}^+)$ : 152,1.

Етап 2: 2-(5-діетоксиметил-1-метил-1Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піразин



Колбу на 1л завантажували діетоксіацетонітрилом (25,0г, 0,19мол), розчином натрій метоксиду у метанолі (4,32г 25мас.% розчин, 0,02мол, 10мол%) та метанолом (200мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, отримуючи розчин імідатного естеру, 2,2-діетоксіацетимідної кислоти метилового естеру. Реакційну суміш обробляли амідазоном, N'-метилпіразин-2-карбонідрозонамідом (28,7г, 0,19мол, 1еквів.), з етапу 1 та оцтовою кислотою (18,0г, 0,30мол, 1,5еквів.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, після чого реакція завершилася за даними PX/МС. Летючі продукти видаляли під вакуумом, отримуючи густе масло. Це підлужували 20%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (100мл) та насичали  $\text{NaHCO}_3$  (200мл) і екстрагували кілька разів етером (2л загалом). Етер фаз промивали водою (1×200мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та випарювали, отримуючи заголовний ацеталь як жовте масло (44,6г, 89%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,24 (t,  $J=6\text{Гц}$ , 6H), 3,62 (5-ліне pattern,  $J=6\text{Гц}$ , 2H), 3,79 (5-ліне pattern,  $J=6\text{Гц}$ , 2H), 4,08 (s, 3H), 5,68 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,63 (m, 1H), 9,34 (s, 1H). МС (XIAT) розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$ : 263,14, знайдено:  $(\text{M}+\text{H}^+)$ : 264,1.

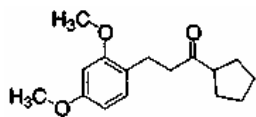
Етап 3: 2-Метил-5-піразин-2-іл-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегід дигідрохлорид моногідрат



Ацеталь з етапу 2, 2-[5-(діетоксиметил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл]піразин (44,5г, 0,17мол) розчиняли у воді (150мл) та конц. HCl (30,0мл 12М, 0,36мол, ~2еквів.). Розчин дегазували азотом протягом 2 хвилин та гріли у масляній бані при температурі 60°C протягом 2 годин до повного гідролізу ацеталю. Летючі продукти видаляли під вакуумом, отримуючи жовтий твердий продукт (49,8г). Це суспендували у дихлорметані (1л), гріли при кипінні під зворотним холодильником під азотом протягом 1 години, тоді фільтрували while ще гаряч. Шар на фільтрі промивали дихлорметан та сушили під вакуумом при 50°C протягом 4 годин, отримуючи заголовний продукт (41,0г, 81%) як гігроскопічний жовтий твердий продукт.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  4,21 (s, 3H), 8,50 (br s, 4H), 8,75 (m, 2H), 9,27 (s, 1H), 10,01 (s, 1H). МС (XIAT) розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_5\text{O}$ : 189,07, знайдено:  $(\text{M}+\text{H}^+)$ : 190,1, 208,1 (гідрат); Аналіз: розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ : C, 34,30; H, 3,96;

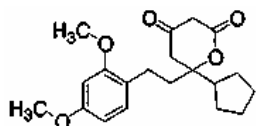
N, 25,00; O, 11,42; Cl, 25,31. Знайдено: C, 33,43; H, 3,98; N, 24,70; O, 11,17; Cl, 25,44.

Етап 4: 1-Циклопентил-3-(2,4-диметокси-феніл)-пропан-1-он



Розчин 2,4-диметоксибензальдегіду (10,27г, 45ммол) та метил-циклопентил-кетону (6,06г, 54ммол) у безводному етанол (81мл) обробляли 5М NaOH (водн.) (18мл, 90ммол) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Летючі продукти видаляли під вакуумом. Залишок екстрагували етером (100мл) та екстракт промивали водою (3×60мл), тоді розсолом. Етерний розчин сушили MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували під вакуумом, отримуючи напівпродукт (14,52г) розчиняли у 110мл етилацетату, обробляли платина оксидом (5мол.%) та перемішували при 1 атмосфері водню при кімнатній температурі протягом ночі. Pt фільтрували через густу лійку зі спеченого скла та чорний залишок промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували під вакуумом, отримуючи жовтувату смолу. Смолу хроматографували, застосовуючи силікагель та 6:1 суміш гексани/етилацетат, отримуючи 6,02г (41%) кетону як безбарвне масло. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,48-1,81 (m, 8H), 2,67 (m, 2H), 2,80 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,37 (dd, J=8,1, 2,1Гц, 1H), 6,41 (d, J=2,1Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,1Гц, 1H). МС(XIAT) розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>: 262,2; знайдено: (M+H<sup>+</sup>): 263,1.

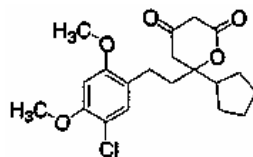
Етап 5: 6-Циклопентил-6-[2-(2,4-диметокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діон



Метилацетоацетат (1,63мл, 15,1ммол) розчиняли у сухому ТГФ (42мл) та охолоджували до 0°C. NaH (60% у мінеральному маслі, 0,604г, 15,1ммол) обережно додавали та реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин. Розчин BuLi у гексанах (1,6М, 9,44мл, 15,1ммол) додавали краплями та утворену суміш перемішували додаткові 20 хвилин. Розчин 3-(2,4-диметоксифеніл)-1-циклопентилпропан-1-он (2,33г, 7,55ммол) з етапу 4 вище у ТГФ (37мл) додавали краплями. Після перемішування 1 годину реакційну суміш гасили насиченим водн. NH<sub>4</sub>Cl (100мл) та екстрагували Et<sub>2</sub>O (600мл). Органічну фазу сушили MgSO<sub>4</sub> та випарювали. Залишок тоді перемішували протягом ночі у суміші 0,1М NaOH (370мл) та ТГФ (37мл). Після додавання 10% водного розчину KHSO<sub>4</sub> (50мл), утворену суміш перемішували 30 хвилин та тоді екстрагували Et<sub>2</sub>O (600мл). Органічну фазу промивали розсолом, сушили MgSO<sub>4</sub> та випарювали. Залишок очищали флеш-колонковою хроматографією (50% EtOAc у гексанах), отримуючи продукт (1,54г, 52%) як білу піну. <sup>1</sup>H ЯМР

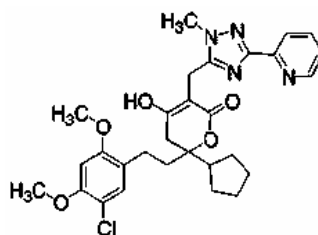
(CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (m, 2H), 1,78 (m, 8H), 2,33 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 6,37 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,93 (d, J=7,93Гц, 1H). МС (XIAT) розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>:346,2; знайдено: (M+1): 347,0.

Етап 6: 6-[2-(5-Хлор-2,4-диметокси-феніл)-етил]-6-циклопентил-дигідро-піран-2,4-діон



Розчин 6-[2-(2,4-диметоксифеніл)етил]-6-циклопентилдигідро-2H-піран-2,4(3H)-діону (з етапу 5, вище) (4,50г, 13ммол) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20мл) охолоджували до -5°C та обробляли розчином SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,94г, 14,3ммол) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл) краплями під азотом. Реакційну суміш перемішували протягом ще 15 хвилин при -5°C, тоді нагрівали поступово до кімнатної температури. Після загального часу реакції 2 години водний розчин NaHCO<sub>3</sub> (5мас.%) додавали до pH 8 у водній фазі. Летючі продукти видаляли під вакуумом. Залишок обробляли водою та екстрагували етилацетатом (3×25мл). Поєднаний етилацетатний екстракт підкислювали до pH 2, застосовуючи 2Н HCl, тоді промивали водою. Органічну фазу сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували до жовтуватого твердого продукту. Перекристалізації з етеру дала заголовний білий твердий продукт (2,18г, 44%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,74 (m, 8H), 2,32 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,44 (s, 1H), 7,07 (s, 1H). МС-ВР розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>Cl (M+H<sup>+</sup>): 381,1469, знайдено: 381,1475.

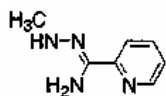
Приклад В(16): 6-[2-(5-Хлор-2,4-диметоксифеніл)етил]-6-циклопентил-4-гідрокси-3-[(1-метил-3-піридин-2-іл-1H-1,2,4-триазол-5-іл)метил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(15), застосовуючи 2-метил-5-піридин-2-іл-2H-[1,2,4]триазол-3-карбальдегід з етапу 3 нижче замість 2-метил-5-піразин-2-іл-2H-[1,2,4]триазол-3-карбальдегід дигідрохлорид моногідрату та без триетиламіну. Сирий матеріал, отриманий після водної обробки (425мг), хроматографували на силікагелі, застосовуючи градієнт етилацетату 1% метанолу до 15% метанолу. Продукт, що містить фракції, концентрували та утворений твердий продукт перекристалізовували з гарячої суміші дихлорметан/етер, отримуючи 43мг (10%) заголовного продукту як гідратований гідрохлорид. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,15-1,6 (m, 8H), 1,6-1,9 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,15-2,45 (m, 4H),

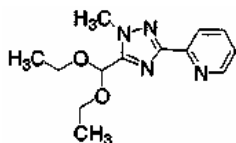
перекрито), 3,6-3,75 (s, гл перекрито, 5H), 3,80 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,3 (br m, 1H), 7,85 (br m, 2H), 8,92 (br m, 1H). PX-МС (XIAT) розраховано для  $C_{29}H_{33}ClN_4O_5$ : 552,21, знайдено:  $(M+H^+)$ : 553,4 m/z. Аналіз: розраховано для  $C_{29}H_{36}Cl_2N_4O_6$ : C, 57,33; H, 5,97; N, 9,22; знайдено: C, 57,46; H, 5,41; N, 8,12.

Етап 1: N'-Метилпіридин-2-карбогідронамід



Цю сполуку отримували модифікацією відомого способу (J. Het Chem. 1975, 12, 855): Круглодонну тригорлу колбу на 2л завантажували 2-ціанопіридином (40г, 0,384мол), метилгідразинном (93,7г, 5,3еквів., 2,035мол) та етанолом (200мл). Реакційну суміш перемішували під азотом протягом ночі при кімнатній температурі. Ще еквів. гідразину додавали (6,3еквів. загалом у реакційній суміші) та перемішували протягом ще 2-3 години при кімнатній температурі. EtOH та надлишок гідразину відганяли під вакуумом, отримуючи жовтий кристалічний твердий продукт. Жовтий твердий продукт розтирали з бензолом, отримуючи кашку білих кристалів. Кристали фільтрували, промивали мінімальною кількістю бензолу та сушили у вакуумній шафі при 50°C. Вихід реакції 41,33г (71,6%) продукту як білих кристалів.  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2,97 (s, 3H), 4,02 (br s, 1H), 5,30 (br s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,45 (m, 1H). МС (XIAT) розраховано для  $C_7H_{10}N_4$ : 150,09, знайдено:  $(M+H^+)$ : 151,3.

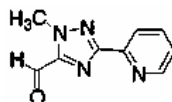
Етап 2: 2-(5-Діетоксиметил-1-метил-1H-[1,2,4]триазол-3-іл)-піридин



Круглодонну тригорлу колбу на 1л завантажували розчином, отриманим від натрій метоксиду (9,41г, 0,174 мол, 0,9еквів.) у безводному метанолі (150мл). Розчин діетоксіацетонітрилу (25г, 0,193мол) у безводному метанолі (70мл), додавали до розчину метоксиду повільно, протягом 15 хвилин через лійку. Реакційну суміш тоді перемішували протягом ночі при кімнатній температурі та надлишок метанолу випарювали під вакуумом. Утворене масло розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (2×250мл), тоді  $CH_2Cl_2$  (2×250мл). Органічн фази поєднували та сушили  $Na_2SO_4$ , фільтрували та концентрували під вакуумом отримуючи 9г (29%) сирого метил 2,2-діетоксіетанімідоату, що мав чистоту 80-85% за  $^1H$  ЯМР. Це застосовували на наступному етапі без очистки. Круглодонну колбу на 0,5л завантажували розчином амідразону з етапу 1, N'-метилпіридин-2-карбогідронамід (22г, 0,0548мол) у метанолі (75мл), разом з розчином сирого імідатного естеру (8,84г, 0,0548мол) у метанолі (75мл). Суміш обробляли льодяною оцто-

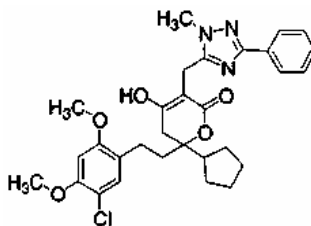
вою кислотою (4,75мл, 1,5еквів.) та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі при контролі PX/МС стосовно зникнення амідразону. Метанол випарювали під вакуумом та утворене масло нейтралізували насиченим водним  $NaHCO_3$ . Продукт екстрагували етилацетатом (3×150мл) та органічну фазу сушили  $Na_2SO_4$ , фільтрували та концентрували, отримуючи жовте масло (11,06г, 76% сирого виходу) ацетального напівпродукту, що застосовували на наступному етапі без очистки.

Етап 3: 2-Метил-5-піридин-2-іл-2H-[1,2,4]триазол-3-карбальдегід



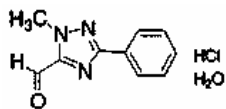
Ацеталь з етапу 2, 2-[5-(діетоксиметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин (11,06г, 0,042мол) розчиняли у 1,5еквів. 2H HCl (водн.) та перемішували при 40-50°C, протягом ночі. Суміш концентрували, отримуючи густе масло, котре тоді підлужували до pH 10, застосовуючи насичений водний  $Na_2CO_3$ . Суміш тоді екстрагували, застосовуючи етилацетат (4×200мл), органічний шар сушили  $Na_2SO_4$ , фільтрували та концентрували до жовтого твердого продукту. Твердий продукт розчиняли у мінімальній кількості гарячого етилацетату дряпали та розбавляли гексанами для перекристалізації продукту, отримуючи 3,6г (45%) потрібного альдегіду як жовтий порошок.  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4,28 (s, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 10,08 (s, 1H). МС (XIAT) розраховано для  $C_9H_8N_4O$ : 188,07, знайдено:  $(M+H^+)$ : 189,3.

Приклад В(17): 6-[2-(5-Хлор-2,4-диметоксифеніл)етил]-6-циклопентил-4-гідрокси-3-[(1-метил-3-феніл-1H-1,2,4-триазол-5-іл)метил]-5,6-дигідро-2H-піран-2-он



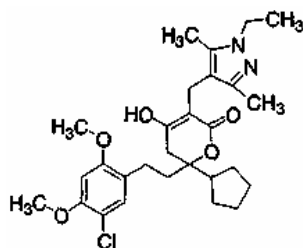
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(15), застосовуючи 2-метил-5-феніл-2H-[1,2,4]триазол-3-карбальдегід гідрохлорид гідрат з етапу 1 нижче замість 2-метил-5-піразин-2-іл-2H-[1,2,4]триазол-3-карбальдегід дигідрохлорид моногідрату, та застосовуючи один еквівалент триетиламіну замість двох. Вихід: 100мг (23%).  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  1,30-1,77 (m, 8H), 1,88 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 2H, перекрито  $DMCO-d_5$ ), 2,68 (d,  $J=17,6$ Гц, 1H), 2,73 (d,  $J=17,6$ Гц, 1H), 3,65-3,7 (s, перекрито ABQ,  $J=16,7$ Гц, загалом 5H), 3,82 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,65 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,71 (d,  $J=8$ Гц, 2H), 10,98 (br s, 1H). PX-МС (XIAT) розраховано для  $C_{30}H_{34}ClN_3O_5$ : 551,22, знайдено:  $(M+H^+)$ : 552,4 m/z.

Етап 1: 2-Метил-5-феніл-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегід гідрохлорид гідрат



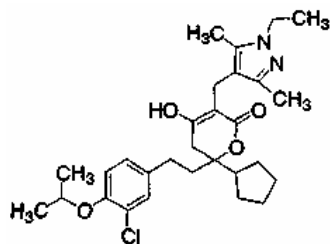
Заголовну сполуку отримували аналогічно етапу 3 прикладу В(15);, застосовуючи N<sup>1</sup>-метилбензол-карбогідронамід (вільна основа амідразону, описано у: Metz, H.J.; Neunhoeffer, H. Chem. Ber. 1982, 115, 2807) замість N<sup>1</sup>-метилпіразин-2-карбогідронамиду з етапу 2 того прикладу. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 4,17 (s, 3H), 7,30 (br m, 3H), 7,48 (m, 3H), 8,02 (d, J=9Гц, 2H), 9,99 (s, 1H). МС (ХІАТ) розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O: 187,07, знайдено: (M+H<sup>+</sup>): 188,3.

Приклад В(18): 6-[2-(5-Хлор-2,4-диметоксифеніл)етил]-6-циклопентил-3-[(1-етил-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(15), застосовуючи 1-етил-3,5-диметил-1Н-піразол-4-карбальдегід замість 2-метил-5-піразин-2-іл-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегід дигідрохлорид моногідрату та без триетиламіну. Після водної обробки продукт перекристалізовували з суміші гарячого етилацетату, метанолу та етеру, отримуючи 242мг (60%) заголовного продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,14 (t, J=7Гц, 3H), 1,23-1,8 (m, перекрито, 10H), 2,01 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,5 (d, 1H, перекрито ДМСО-d<sub>5</sub> пік), 2,67 (d, J=17,9Гц, 1H), 3,15 (ABQ, J=15,2Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,82 (s, q перекрито, загальом 5H), 6,7 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 10,58 (br s, 1H). РХ-МС (ХІАТ) розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 516,24, знайдено: (M+H<sup>+</sup>): 517,4 m/z.

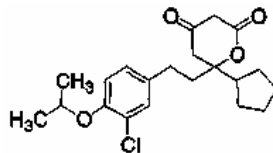
Приклад В(19): 6-[2-(3-хлор-4-ізопропоксибеніл)етил]-6-циклопентил-3-[(1-етил-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Розчин 6-[2-(3-хлор-4-ізопропокси-феніл)-етил]-6-циклопентил-дигідро-піран-2,4-діон

(379мг; 1,0ммол з етапу 1 нижче) та 1-етил-3,5-диметил-1Н-піразол-4-карбальдегід (152мг; 1,1ммол) у метанолі гріли при 40°C протягом ночі. Реакційну суміш обробляли (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NHBNH<sub>3</sub> (65мг, 1,1еквів.) та гріли при 40°C протягом ночі знов. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc та H<sub>2</sub>O. Шар EtOAc сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували та очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 0,1%HOAc у H<sub>2</sub>O та CH<sub>3</sub>CN. (Колонка: Water's Bondapak, C18, розмір частинок: 37-55 мікрон розмір колонки: 47×300мм; швидкість потоку: 70мл/хвилини; Детектор: при 254нм; Буфер А: 0,1%HOAc у H<sub>2</sub>O; Буфер В: 0,1%HOAc у CH<sub>3</sub>CN. Колонку урівноважували у А протягом 20 хвилин. Зразок розчиняли у 5мл ДМСО, фільтрували та вводили у колонку. Градієнт тримали при 75%А/25%В протягом 5 хвилин та тоді лінійно збільшували до 55%А/45%В протягом 15 хвилин та тоді тримали ізократично при 45%В протягом ще 25 хвилин. Потрібний продукт елювався на 28 хвилині). Продукт, що містить фракції ліофілізували, отримуючи заголовну сполуку як порошок (196,2мг, 40%), <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,13 (t, 3H), 1,26 (d, m перекрито, 8H), 1,35-1,63 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,39 (m, перекрито, 3H), 2,61 (d, J=16,4Гц, 1H), 3,1 (m, 2H, перекрито H<sub>2</sub>O пік), 3,81 (q, 2H), 4,56 (7 ліне pattern, 1H), 6,90 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,11 (s, 1H). РХ-МС (ХІАТ) розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 514,26, знайдено: (M+H<sup>+</sup>): 515,3 m/z.

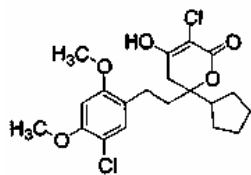
Етап 1: 6-[2-(3-Хлор-4-ізопропокси-феніл)-етил]-6-циклопентил-дигідро-піран-2,4-діон



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(2), причому 4-бром-2-хлор-1-ізопропокси-бензол застосовано замість 4-бром-2-хлор-1-метансульфоніл-бензол з етапу 2 того прикладу. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,36 (d, J=6,0Гц, 6H), 1,52-1,82 (brm, 8H), 1,94 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,60 (t, J=7,9Гц, 2H), 2,76 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 6,86 (d, J=8,5Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,5Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), (m, 3H). Аналіз: розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClO<sub>4</sub>: C, 66,57;H, 7,18. Знайдено: C, 66,33;H, 6,96.

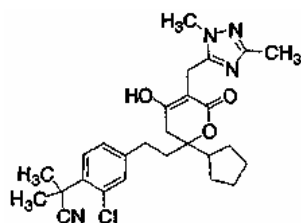
Приклад В(20): 2-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(2-етил-5-оксо-5Н-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-а]піримідин-7-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил

Етап 1: 3-Хлор-6-[2-(5-хлор-2,4-диметокси-  
феніл)-етил]-6-циклопентил-4-гідрокси-5,6-дигідро-  
піран-2-он



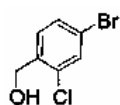
Заголовну сполуку отримували хлоруванням 6-[2-(5-хлор-2,4-диметокси-феніл)-етил]-6-циклопентил-дигідро-піран-2,4-діону з етапу 6 прикладу В(15) сульфурилхлоридом у дихлорметані при кімнатній температурі.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,51 (m, 8H), 1,79 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,67 (d,  $J=17,75, 1\text{H}$ ), 2,92 (d,  $J=17,75, 1\text{H}$ ), 3,82 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,44 (s, 1H), 7,06 (s, 1H). МС-ВР розраховано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Cl}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 415,1079, знайдено: 415,1063.

Приклад В(22): 2-[2-Хлор-4-(2-[2-циклопентил-5-[(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]феніл]-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1);, причому 2-[2-хлор-4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксо-тетрагідро-піран-2-іл)-етил]-феніл]-2-метил-пропіонітрил з етапу 5 нижче, застосовано замість 6-[2-(3-хлор-5-етил-4-метокси-феніл)-етил]-6-циклопентил-дигідро-піран-2,4-діону, а 2,5-диметил-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегід застосовували замість 5,7-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегіду у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1,47-1,74 (m, 8H), 1,79 (s, 6H), 2,01-2,11 (m, 8H), 2,36-2,42 (m, 1H), 2,56 (d,  $J=16\text{Гц}$ , 1H), 2,60-2,66 (m, 2H), 2,77 (d,  $J=16\text{Гц}$ , 1H), 3,53 (d,  $J=16\text{Гц}$ , 1H), 3,62 (d,  $J=16\text{Гц}$ , 1H), 7,25 (dd,  $J=8,2, 1,8\text{Гц}$ , 1H), 7,4 (d,  $J=1,8\text{Гц}$ , 1H), 7,45 (d,  $J=8,2\text{Гц}$ , 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : С, 64,66; Н, 6,73; N, 11,17. Знайдено: С, 64,88; Н, 6,74; N, 10,86. ІЕР-МС ( $\text{MH}^+$ ): 498.

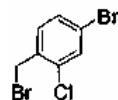
Етап 1: (4-Бром-2-хлор-феніл)-метанол



4-Бром-2-хлорбензойну кислоту (5г, 21,23ммол) розчиняли у сухому ТГФ (100мл) та охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . 1М розчин  $\text{BN}_3$ .ТГФ у ТГФ (31,85мл, 31,85ммол) повільно додавали. Реакційну суміш перемішували протягом ночі, дозволяючи поступово досягти кімнатної температури. Твердий  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1г) та  $\text{H}_2\text{O}$  (100мл) додавали та реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. ТГФ випарювали та залишок екстрагували  $\text{EtOAc}$  (30мл). Органічну фазу промивали 1Н  $\text{HCl}$  (3×50мл), роз-

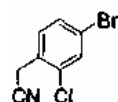
солом (3×50мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарювали. Залишок очищали флеш-колонковою хроматографією (30%  $\text{EtOAc}$  у гексанах), отримуючи продукт (2,80г, 50%) як безбарвне масло.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,73 (d,  $J=5,8\text{Гц}$ , 2H), 7,37 (d,  $J=8,1\text{Гц}$ , 1H), 7,42 (dd,  $J=8,1\text{Гц}$ , 1,7), 7,52 (d,  $J=1,7\text{Гц}$ , 1H).

Етап 2: 4-Бром-1-бромметил-2-хлор-бензол



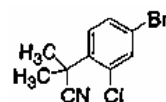
До розчину (4-бром-2-хлор-феніл)-метанолу (2,80г, 12,67ммол) з етапу 1 вище у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60,0мл) при перемішуванні під аргоном при  $0^\circ\text{C}$ , додавали карбон тетрабромід (4,41г, 13,30ммол), а потім трифенілфосфін (3,48г, 13,30ммол). Утворену суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Утворену реакційну суміш концентрували під вакуумом та сирий залишок очищали флеш-колонковою хроматографією (10%  $\text{EtOAc}$  у гексанах), отримуючи напівпродукт бромід як прозоре масло (3,59г, 100%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,53 (s, 2H), 7,29 (d,  $J=8,2\text{Гц}$ , 1H), 7,39 (dd,  $J=8,2, 1,9\text{Гц}$ , 1H), 7,56 (d,  $J=1,9\text{Гц}$ , 1H).

Етап 3: (4-Бром-2-хлор-феніл)-ацетонітрил



До розчину 4-бром-1-бромметил-2-хлор-бензолу (3,59г, 12,67ммол) з етапу 2 вище та тетрабутиламоній броміду (0,41г, 1,27ммол) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  1:1 (60,0мл), при перемішуванні додавали розчин  $\text{KCN}$  (2,48г, 38,01ммол) у  $\text{H}_2\text{O}$  (30мл). Утворену оранжеву суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Шари утвореної реакційної суміші розділяли та органічний шар промивали  $\text{NaHCO}_3$  (3×50мл), тоді сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували під вакуумом. Сирий залишок очищали флеш-хроматографією (30%  $\text{EtOAc}$  у гексанах), отримуючи напівпродукт як прозоре масло (3,59г, 100%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,79 (s, 2H), 7,37-7,60 (m, 3H).

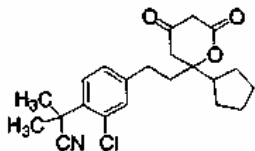
Етап 4: 2-(4-Бром-2-хлор-феніл)-2-метилпропіонітрил



$\text{NaN}$  (95%, 1,18г, 49,35ммол) суспендували у ДМФ (25мл) та охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . 4-бром-2-хлор-феніл)-ацетонітрил (2,27г, 9,87ммол) з етапу 3 вище розчиняли у ТГФ (10мл) та повільно додавали через канюлю та реакційну суміш перемішували 20 хвилин.  $\text{MeI}$  (6,10мл, 98ммол) додавали та утворену суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (50мл). Розчинники видаляли під вакуумом та залишок розподіляли між  $\text{EtOAc}$  та 1Н  $\text{HCl}$  (50мл). Органічну фазу сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарювали.

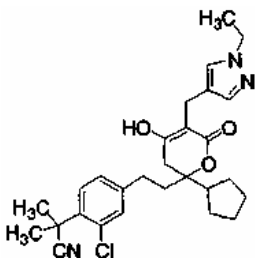
Сирий органічний продукт очищали флеш-колонковою хроматографією (5% EtOAc у гексанах), отримуючи продукт (2,23г, 87%) як прозоре масло.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 7,43 (dd,  $J=8,4,2,0\text{Гц}$ , 1H), 7,61 (d,  $J=1,8\text{Гц}$ , 1H).

Етап 5: 2-[2-Хлор-4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксо-тетрагідро-піран-2-іл)-етил]-феніл]-2-метилпропіонітрил



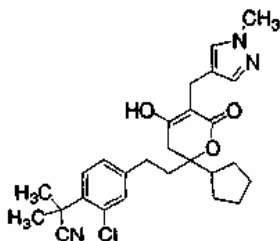
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 2-(4-бром-2-хлор-феніл)-2-метил-пропіонітрил з етапу 4 вище застосовано замість 1-бензилокси-2-етил-4-йод-5-пропокси-бензолу з етапу 4 того прикладу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,39-1,71 (m, 8H), 1,81-1,87 (m, 8H), 2,10-2,15 (m, 1H), 2,59-2,68 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,11 (dd,  $J=8,1\text{Гц}$ , 1,8), 7,27 (d,  $J=1,8\text{Гц}$ , 1H), 7,37 (d,  $J=8,1\text{Гц}$ , 1H). МС (ІРЕ): 388 (M+H) $^+$ .

Приклад В(23): 2-[2-Хлор-4-(2-[2-циклопентил-5-[(1-етил-1Н-піразол-4-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]феніл]-2-метилпропаннітрил



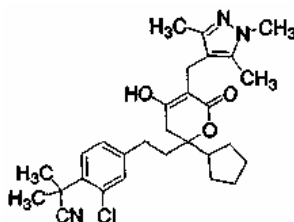
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(22), причому 1-етил-1Н-піразол-4-карбальдегід застосовували замість 2,5-диметил-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегіду у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  1,43 (t,  $J=7,2\text{Гц}$ , 3H), 1,4-1,76 (m, 8H), 1,78 (s, 6H), 2,04-2,28 (m, 4H), 2,63-2,65 (m, 2H), 3,64-3,74 (m, 3H), 4,06-4,08 (m, 2H), 6,91-7,6 (m, 5H), 9,90 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : С, 67,19; Н, 6,95; N, 8,39. Знайдено: С, 67,30; Н, 6,99; N, 8,50. ІЕР-МС (MН+): 497.

Приклад В(24): 2-[2-Хлор-4-(2-[2-циклопентил-4-гідрокси-5-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)метил]-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]феніл]-2-метилпропаннітрил



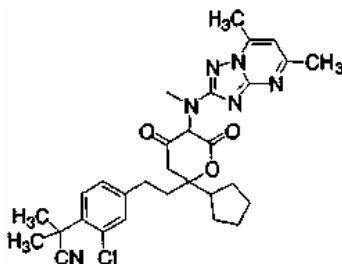
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(22), причому 1-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід застосовували замість 2,5-диметил-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегіду у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,42-1,68 (m, 8H), 1,85 (s, 6H), 2,29-2,79 (m, 5H), 3,24-3,48 (m, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 6,89-7,39 (m, 5H), 7,33-7,45 (m, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ : С, 66,04; Н, 6,77; N, 8,56. Знайдено: С, 65,94; Н, 6,73; N, 8,46. ІЕР-МС (MН+): 483.

Приклад В(25): 2-[2-Хлор-4-(2-[2-циклопентил-4-гідрокси-6-оксо-5-[(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]феніл]-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(22), причому 1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-карбальдегід застосовували замість 2,5-диметил-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегіду у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  1,40-1,67 (m, 8H), 1,75 (s, 6H), 1,70-1,83 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,21-2,25 (m, 1H), 2,49-2,52 (m, 3H), 2,64 (d,  $J=16\text{Гц}$ , 1H), 3,08 (d,  $J=14\text{Гц}$ , 1H), 3,20 (d,  $J=14\text{Гц}$ , 1H), 3,50 (s, 3H), 7,05 (dd,  $J=8,2,1,8\text{Гц}$ , 1H), 7,27 (d,  $J=1,8\text{Гц}$ , 1H), 7,39 (d,  $J=8,2\text{Гц}$ , 1H), 10,7 (s, 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : С, 67,69; Н, 7,15; N, 8,17. Знайдено: С, 67,72; Н, 7,11; N, 8,02. ІЕР-МС (MН+): 511.

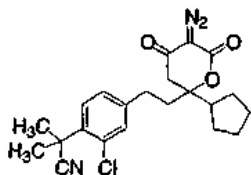
Приклад В(26): 2-[2-Хлор-4-(2-[2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)(метил)аміно]-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]феніл]-2-метилпропаннітрил



При перемішуванні суспензію 2-[2-хлор-4-(2-(2-циклопентил-5-іміно-4,6-діоксо-тетрагідро-піран-2-іл)-етил]-феніл]-2-метил-пропіонітрилу (0,63г, 1,53ммол, з етапу 1 нижче), N-метил-4Н-1,2,4-триазол-3,5-діаміну (0,27г, 1,53ммол, з етапу 3 нижче) та  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2$  (0,00041г, 0,00092ммол), у гексафлуорбензолі (7мл) під аргонем гріли при 80°C протягом 8 годин. Реакційну суміш виливали у воду (10мл) та екстрагували EtOAc (3x5мл). Органічні шари поєднували і промивали насиченим

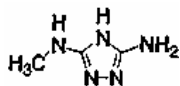
NaCl та сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Розчинники видаляли та залишок очищали флеш-колонковою хроматографією (30-80% % EtOAc у гексанах, тоді 2-4% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), отримуючи продукт як жовтий твердий матеріал (0,086г, 6%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  1,37-2,01 (m, 16H), 2,26-2,33 (m, 1H), 2,41-2,69 (m, 8H), 3,32 (s, 2H), 3,43 (d,  $J=2,5$ Гц, 3H), 5,26-5,39 (m, 1H), 7,20-7,21 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H). ІЕР-МС (МН+): 563.

Етап 1: 2-{2-Хлор-4-[2-(2-циклопентил-5-іміно-4,6-діоксо-тетрагідро-піран-2-іл)-етил]-феніл}-2-метил-пропіонітрил



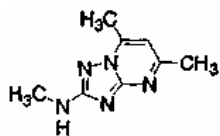
При перемішуванні до розчину 2-{2-хлор-4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксо-тетрагідро-піран-2-іл)-етил]-феніл}-2-метил-пропіонітрилу (0,5г, 1,29ммол) з етапу 5 прикладу В(22) та п-ацетамідобензолсульфонілазиду (0,46г, 1,94ммол) у ТГФ (4мл) під аргоном додавали ТЕА (0,54мл, 3,87ммол). Утворений розчин перемішували при 25°C протягом ночі. Розчинники видаляли та залишок очищали флеш-колонковою хроматографією (25-60% % EtOAc у гексанах), отримуючи продукт як жовте масло. ІЕР-МС (МН+): 414.

Етап 2: N-метил-4Н-1,2,4-триазол-3,5-діамін



Суміш N-ціано-N',S-диметилізотіосечовини (100г, 0,77мол) та 85% гідазин гідрату (91,2г, 1,55мол) у EtOH (380мл) гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 2 годин. Протягом реакції виділявся метантіол. Як реакція завершилася, за даними контролю (ТШХ:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20/1$ ), реакційну суміш випарювали до сухого стану. Петролейний етер додавали та твердий продукт фільтрували та промивали петролейним етером, отримуючи рожевий твердий продукт (77г, 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  2,59 (s, 3H), 4,52-6,20 (br m, 3H), 10,67 (s, 1H).

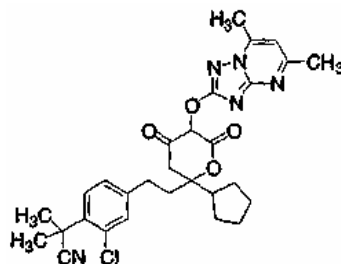
Етап 3: N-метил-4Н-1,2,4-триазол-3,5-діамін



До розчину N-метил-4Н-1,2,4-триазол-3,5-діаміну (75г, 0,66мол, з етапу 2) у льодяній оцтовій кислоті (375мл) додавали пентан-2,4-діон (66г, 0,66мол) та суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 8 годин. Реакційну суміш концентрували під зменшеним тиском. Залишок переносили у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1000мл). Розчин промивали розбавленим водним натрій гідроксидом та водою.

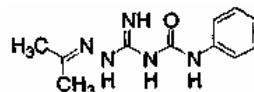
Поєднані водні шари екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1000мл). Поєднані органічні фази сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Видаляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  під зменшеним тиском, жовтий осад фільтрували та промивали петролейним етером, отримуючи продукт (64г, 55 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  2,43 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,80 (s, 1H).

Приклад В(27): 2-[2-Хлор-4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)окси]-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл}етил)феніл]-2-метилпропаннітрил



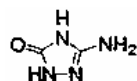
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(26), причому 5,7-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-ол з етапу 3 нижче застосовували замість (5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)-метиламіну у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  1,61-1,84 (m, 10H), 1,88 9s, 6H), 2,12-2,18 (m, 1H), 2,41-2,78 (m, 8H), 3,43 (s, 2H), 3,25-5,30 (m, 1H), 6,53-6,54 (m, 1H), 7,4-7,54 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,63 (s, 1H). ІЕР-МС (МН+): 551.

Етап 1: N-(Анілінокарбоніл)-2-(1-метилетиліден)гідазинкарбоксимідамід



До суспензії натрію (19г, 0,82мол) в ацетоні (1000мл) додавали аміногуанідін гідрохлорид (100г, 0,91мол) порціями. Суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 60 хвилин. Нагрівальну баню видаляли та фенолізоціанат (78,4г, 0,65мол) додавали краплями протягом 30 хвилин. Суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом ще 30 хвилин. Суміш виливали на лід з водою (2,5л). Масло стверджувалося при кімнатній температурі при перемішуванні протягом ночі. Твердий продукт фільтрували та промивали петролейним етером, отримуючи продукт як жовтий твердий матеріал (150г, 70%).

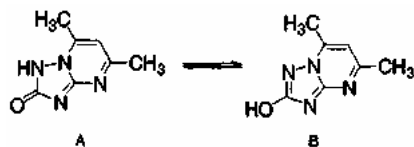
Етап 2: 5-Аміно-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-он



Розчин N-(анілінокарбоніл)-2-(1-метилетиліден)гідазинкарбоксимідаміду (150г, 0,64мол) у 2Н хлоридній кислоті (200мл) гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Розчин доводили до pH=9 1Н водним натрій гідроксидом. Суміш концентрували доки не

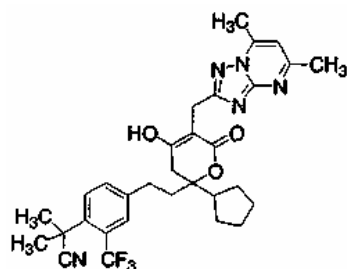
утворився осад. Утворену суміш охолоджували до кімнатної температури та тримали у холодильнику протягом ночі. Осад фільтрували, отримуючи продукт (29г, 45%).

Етап 3: 5,7-Диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-ол



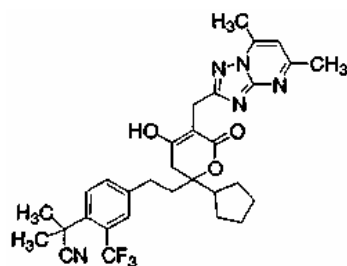
До розчину 5-аміно-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-триазол-3-ону (29г, 0,29мол) у льодяній оцтовій кислоті (140мл) додавали пентан-2,4-діон (29г, 0,29мол) та розчин гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 8 годин. Реакційну суміш концентрували під зменшеним тиском, отримуючи жовтий твердий продукт. Твердий продукт фільтрували та промивали етанолом (200мл), отримуючи продукт (42г, 80%).

Приклад В(28): 2-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-(трифлуорметил)феніл]-2-метилпропаннітрил



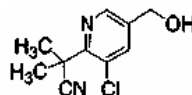
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 2-[4-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-(трифлуорметил)феніл]-2-метилпропаннітрил (приклад А(141))) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону у тому ж прикладі. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 1,44-1,76 (br m, 8H), 1,87 (s, 6H), 2,23 (m, 2H), 2,48-2,61 (m, 8H), 2,80 (m, 3H), 3,76 (d, J=16,2Гц, 1H), 3,89 (d, J=16,2Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 11,01 (s, 1H). МС (ІРЕ): 582,20 (М+Н)<sup>+</sup>.

Приклад В(29): 2-{3-Хлор-5-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2Н-піран-2-іл)етил]піридин-2-іл}-2-метилпропаннітрил



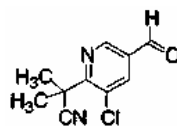
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(2), причому 2-[3-Хлор-5-(3-циклопентил-3-оксо-пропіл)-піридин-2-іл]-2-метилпропіонітрил, з етапу 7 нижче, застосовано замість 3-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-1-циклопентил-пропан-1-ону того прикладу. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43-1,79 (m, 8H), 1,84 (s, 6H), 1,93-1,98 (m, 2H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,69-2,84 (m, 4H), 3,39-3,59 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 8,29 (s, 1H).

Етап 1: 2-(3-Хлор-5-гідроксиметил-піридин-2-іл)-2-метилпропіонітрил



До розчину 5,6-дихлорнікотинової кислоти при перемішуванні (2,7г, 14,06ммол) у ТГФ (70,0мл), додавали ізобутиронітрил (6,37мл, 69,66ммол), а потім калій гексаметилдисилазид 0,5М у толуолі (70мл). Утворену оранжеву суміш перемішували при 60°C протягом ночі. Розчинники видаляли та залишок розподіляли між етилацетатом (100мл) та 1Н НСІ (100мл). Шари утвореної реакційної суміші розділяли та водний шар екстрагували ще 3 рази етилацетатом. Органічні шари поєднували та сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували під вакуумом до жовтого твердого продукту (3,34г). Цей сирий залишок розчиняли у ТГФ (80мл) та реакційну суміш охолоджували до 0°C. 1М розчин ВН<sub>3</sub>.ТГФ у ТГФ (22,30мл) додавали та реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 4 годин, тоді кімнатній температурі протягом ночі. Твердий K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2г) та воду (100мл) додавали та водний шар екстрагували ще 3 рази етилацетатом. Органічні продукти поєднували, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували під вакуумом до прозорого масла, котре очищали хроматографією на силікагелі (гексани), отримуючи заголовну сполуку як білий твердий продукт (0,95г, 32%). ІЕР-МС (МН<sup>+</sup>): 210.

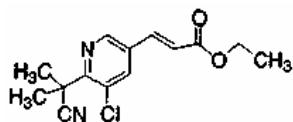
Етап 2: 2-(3-Хлор-5-форміл-піридин-2-іл)-2-метилпропіонітрил



Розчин оксалілхлориду (0,45мл, 5,21ммол) у сухому CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11мл), охолоджували до -50°C. Диметилсульфоксид (0,76г, 10,87ммол) швидко додавали краплями. Через 5 хвилин 2-(3-хлор-5-гідроксиметил-піридин-2-іл)-2-метилпропіонітрил (0,95г, 4,53ммол) з етапу 1 вище у сухому CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5мл) додавали через канюлю, а потім триетиламін (3,16г, 22,65ммол). Реакційну суміш перемішували при -50°C протягом ще 30 хвилин та тоді давали досягти кімнатної температури. Реакційну суміш виливали у воду (150мл) та екстрагували EtOAc (2×50мл). Поєднані органічні продукти промивали розсолем, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок очищали флеш-колонковою хроматографією (0-20% EtOAc у гексанах), отримуючи продукт (0,58г, 62% виходу) як

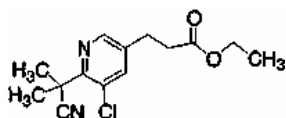
прозоре масло.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,90 (s, 6H), 8,20 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 10,12 (s, 1H). ІЕР-МС (МН+): 209.

Етап 3: 3-[5-Хлор-6-(ціано-диметил-метил)-піридин-3-іл]-акрилової кислоти етиловий естер



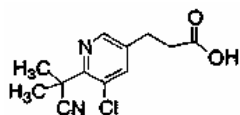
Розчин 2-(3-хлор-5-форміл-піридин-2-іл)-2-метил-пропіонітрилу (0,58г, 2,78ммол) з етапу 3 вище та (карбетоксиметил)трифенілфосфору (1,26г, 3,61ммол) у сухому ТГФ (12мл) гріли до 55°C та тримали при цій температурі протягом ночі. Розчинники видаляли та залишок очищали флеш-колонковою хроматографією (0-20% EtOAc у гексанах), отримуючи продукт (0,74г, 96% виходу) як білий твердий продукт.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,35 (t, J=7,7Гц, 3H), 1,87 (s, 6H), 4,29 (q, J=14, 7,7Гц, 2H), 6,53 (d, J=16Гц, 1H), 7,65 (d, J=16Гц, 1H), 7,87 (d, J=2Гц, 1H), 8,58 (d, J=2Гц, 1H). ІЕР-МС (МН+): 279.

Етап 4: 3-[5-Хлор-6-(ціано-диметил-метил)-піридин-3-іл]-пропіонової кислоти етиловий естер



До розчину 3-[5-хлор-6-(ціано-диметил-метил)-піридин-3-іл]-акрилової кислоти етилового естеру (0,74г, 2,65ммол) з етапу 3 вище додавали етанол (10мл) та  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (0,37г). Реакційну суміш поміщали в атмосферу водню, застосовуючи балон з воднем. Кашку перемішували енергійно протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували для видалення усіх твердих продуктів та рідкі концентрували до білого твердого продукту, котрий застосовували у наступній реакції без очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25 (t, J=7,7Гц, 3H), 1,85 (s, 6H), 2,62-2,66 (m, 2H), 2,92-2,98 (m, 2H), 4,15 (q, J=14, 7,7Гц, 2H), 7,61 (d, J=2Гц, 1H), 8,3 (d, J=2Гц, 1H). ІЕР-МС (МН+): 289.

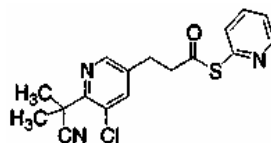
Етап 5: 3-[5-Хлор-6-(ціано-диметил-метил)-піридин-3-іл]-пропіонова кислота



При перемішуванні до розчину 3-[5-хлор-6-(ціано-диметил-метил)-піридин-3-іл]-пропіонової кислоти етилового естеру (0,68г, 2,43ммол) з етапу 4 вище, у 1:1 ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$  (4мл) додавали 2Н NaOH (2,43мл). Утворений розчин перемішували при 60°C протягом 1 години. Розчинники видаляли та залишок розподіляли між етилацетатом та 10% лимонною кислотою та екстрагували. Органічну фазу промивали розсолем (50мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарювали. Залишок стверджувався до білого твердого продукту та його застосовували без очи-

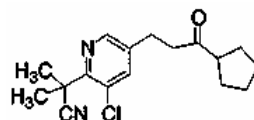
стки. (0,39г, 64%) як білий твердий продукт. ІЕР-МС (МН-): 251.

Етап 6: 3-Циклогексил-тіопропіонової кислоти 8-піридин-2-іловий естер



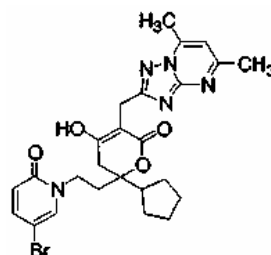
3-[5-Хлор-6-(ціано-диметил-метил)-піридин-3-іл]-пропіонову кислоту (0,39г, 1,54ммол) з етапу 5 вище, трифенілфосфін (0,53г, 2,01ммол) та 2,2'-дипіридил дисульфід (0,44г, 2,01ммол) поєднували послідовно у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7мл). Реакційну суміш перемішували 4 години. Розчинники видаляли та залишок очищали флеш-колонковою хроматографією (0-50% EtOAc у гексанах), отримуючи білий твердий продукт. ІЕР-МС (МН+): 346.

Етап 7: 2-[3-Хлор-5-(3-циклопентил-3-оксо-пропіл)-піридин-2-іл]-2-метил-пропіонітрил



Циклопентилмагній бромід (2М розчин в етері, 0,54мл, 1,10ммол) додавали до охолодженого до -78°C розчину 3-циклогексил-тіопропіонової кислоти 8-піридин-2-ілового естеру (0,38г, 1,10ммол), з етапу 6 вище, у ТГФ (5мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 хвилин при -78°C та тоді нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили 1Н HCl та екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , розсолем, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (0% до 30% EtOAc у гексанах), отримуючи заголовну сполуку як прозоре масло (0,25г, 76%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,62-1,8 (m, 9H), 1,84 (s, 6H), 2,78-2,92 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 8,31 (s, 1H). ІЕР-МС (МН+): 305.

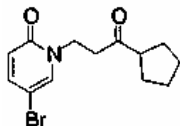
Приклад В(30): 5-Бром-1-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)піридин-2(1Н)-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(101), причому 5-бром-1-[2-(2-циклопентил-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)-етил]-1Н-піридин-2-он застосовано замість {4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксо-тетрагідро-піран-2-іл)-етил]-2-етил-феніл}-ацетонітрилу.  $^1\text{H}$

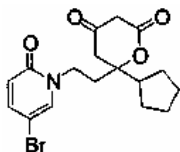
ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,33-1,70 (m, 9H), 2,07-2,25 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 3,68-3,82 (m, 2H), 3,82-4,00 (m, 2H), 6,32-6,35 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 8,01-8,02 (m, 1H). Аналіз: розраховано для  $C_{25}H_{28}BrN_5O_4 \cdot 1,2H_2O$ : C, 53,23; H, 5,43; N, 12,42. Знайдено: C, 53,30; H, 5,32; N, 12,03.

Етап 1: 5-Бром-1-(3-циклопентил-3-оксопропіл)-1H-піридин-2-он



До розчину 5-Бром-1H-піридин-2-ону (0,53г, 3ммол) та 1-Циклопентил-пропенону (0,38г, 3ммол) у безводному ацетонітрил/ДМФ (10мл/5мл) додавали CsF (46мг, 0,3ммол). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 годин. Розчинник видаляли під вакуумом та суміш очищали флеш-колонковою хроматографією ( $SiO_2$ , EtOAc у гексанах), отримуючи потрібний продукт (400мг, 45% виходу).  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,56-1,80 (m, 9H), 2,98-3,02 (m, 2H), 4,11-4,15 (m, 2H), 6,44-6,47 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,61-7,62 (m, 1H).

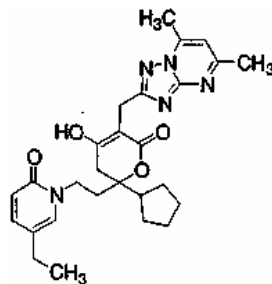
Етап 2: 5-Бром-1-[2-(2-циклопентил-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)-етил]-1H-піридин-2-он



Метилацетоацетат (0,44мл, 4,04ммол) у ТГФ при 0°C обробляли NaH (60%, 162мг) та перемішували при цій температурі протягом 10 хвилин перед охолодженням до -40°C. n-BuLi (2,5М у гексанах, 1,6мл) повільно додавали та перемішували, продовжували протягом 10 хвилин перед 5-бром-1-[2-(2-циклопентил-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)-етил]-1H-піридин-2-он (400мг, 1,35ммол) додавали як розчин у ТГФ. Розчин повільно нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ще 2 годин і гасили додаванням  $H_2O$ . Суміш екстрагували EtOAc та органічну фазу промивали розсолон та сушили  $MgSO_4$ . Розчинник видаляли під вакуумом та сирий продукт переносили безпосередньо на наступний етап. Сирий продукт з попереднього етапу розчиняли у ТГФ та обробляли 0,1N NaOH (5мл) протягом 15 годин. Реакційну суміш підкислювали до pH 1 1,0N HCl та екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали розсолон, сушили  $MgSO_4$  та концентрували під вакуумом, отримуючи потрібний продукт (220мг, 43% за два етапи).  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,39-1,82 (m, 9H), 2,10-2,24 (m, 2H), 2,77-2,89 (m, 2H), 3,41-3,57 (m, 2H), 3,92-4,15 (m, 2H), 6,46-6,49 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H).

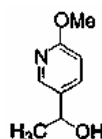
Приклад В(31): 1-(2-{2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-2-

іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил]-5-етилпіридин-2(1H)-он



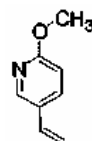
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(30), причому 5-етил-1H-піридин-2-он застосовано замість 5-бром-1H-піридин-2-ону.  $^1H$  ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  1,38 (t,  $J=7,5$ Гц, 3H), 1,61-1,97 (m, 9H), 2,31-2,42 (m, 2H), 2,53-2,63 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,88-3,01 (m, 2H), 3,93-4,01 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 6,54-6,57 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,70-7,71 (m, 1H).

Етап 1: 1-(6-Метокси-піридин-3-іл)-етанол



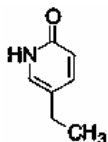
До розчину 5-бром-2-метокси-піридину (19,3г, 193ммол) у безводному  $Et_2O$  (200мл) при -78°C додавали n-BuLi (2,5М у гексанах, 50мл) протягом 30 хвилин. Утворену суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин перед додаванням ацетальдегіду (5мл). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та розчинник видаляли під вакуумом. Залишок очищали флеш-колонковою хроматографією, отримуючи потрібний продукт (14,3г, 91% виходу).  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,50 (d,  $J=8,0$ Гц, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,87-4,92 (m, 1H), 6,75 (d,  $J=8,0$ Гц, 3H), 7,63-7,66 (m, 1H), 8,12-8,14 (m, 1H).

Етап 2: 2-Метокси-5-вініл-піридин



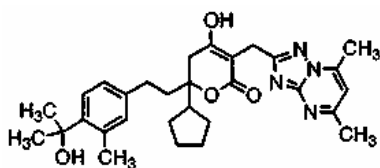
До розчину 1-(6-метокси-піридин-3-іл)-етанолу (14,3г, 93,5ммол) у безводному ТГФ додавали триетиламін (32,3мл), а потім MsCl (8,6мл, 112ммол). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин і фільтрували через шар броунмілериту. Фільтрат концентрували під вакуумом та залишок очищали флеш-колонковою хроматографією, отримуючи потрібний продукт (4,7г, 37% виходу).  $^1H$  ЯМР (300МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3,94 (s, 3H), 5,20-5,23 (m, 1H), 5,61-5,67 (m, 1H), 6,60-6,78 (m, 2H), 7,67-7,72 (m, 1H), 8,12 (s, 1H).

Етап 3: 5-Етил-1H-піридин-2-он



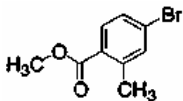
До розчину 2-метокси-5-вініл-піридину (2г) у безводному MeOH додавали Pd/C (10мас.%, 100мг). Суміш перемішували під воднем протягом 5 годин і фільтрували через шар броунмілериту. Розчинник видаляли під вакуумом та залишок переносили безпосередньо на наступний етап без очистки. Сирий продукт з попереднього етапу розчиняли у безводному MeCN. До цього розчину додавали NaI (3,3г, 21,9ммол) та TMSCl (2,8мл, 21,9ммол). Утворену суміш гріли до 65°C протягом 5 годин і фільтрували через шар броунмілериту. Фільтрат концентрували під вакуумом та залишок очищали флеш-колонковою хроматографією, отримуючи потрібний продукт (1,5г, 83% виходу). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,17 (t, J=7,5Гц, 3H), 2,39-2,49 (m, 2H), 6,50-6,58 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H).

Приклад В(32): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-[2-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)-3-метилфеніл]етил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(1), причому 2-(4-бром-2-метил-феніл)-пропан-2-ол застосовано замість броміду з етапу 2 прикладу В(2). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ млн<sup>-1</sup> 1,51-1,60 (m, J=11,31, 5,94, 5,75Гц, 6H), 1,61 (s, 6H), 1,63-1,65 (m, 2H), 1,97-2,03 (m, J=6,95, 5,31, 5,18Гц, 2H), 2,34-2,40 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,55 (d, J=7,83Гц, 1H), 2,61 (dd, J=11,62, 5,81Гц, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 4,03-4,12 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 7,31 (d, J=7,83Гц, 1H). МС (ІРЕ): 501 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

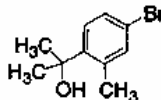
Етап 1: 4-Бром-2-метил-бензойної кислоти метиловий естер



До розчину 4-бром-2-метил-бензойної кислоти (10,0г, 46,5ммол) у метанолі (100мл) при кімнатній температурі додавали сульфатну кислоту (конц. 1мл) краплями. Розчин гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 16 годин. Розчин видаляли з нагрівача та додавали сульфатну кислоту (конц. 0,5мл). Розчин гріли при кипінні під зворотним холодильником 2 години, тоді охолоджували до кімнатної температури та концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали насиченим натрій

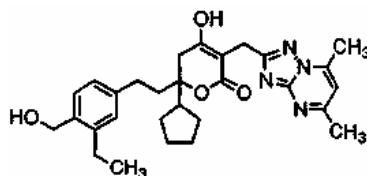
гідрокарбонатом, тоді насиченим натрій хлоридом. Розчин сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували під вакуумом до сирого безбарвного масла. Флеш-хроматографія (SiO<sub>2</sub>, 5% етилацетат/гексан) дала заголовну сполуку як безбарвне масло (9,2г, 87%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ млн<sup>-1</sup> 2,58 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,38 (dd, J=8,46, 1,89Гц, 1H), 7,42 (d, J=1,52Гц, 1H), 7,78 (d, J=8,34Гц, 1H).

Етап 2: 2-(4-Бром-2-метил-феніл)-пропан-2-ол



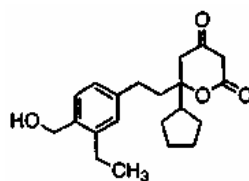
До 4-бром-2-метил-бензойної кислоти метилового естеру (3,7г, 15,9ммол) у діетиловому етері (10мл) при 0°C під азотом додавали 3Н метилмагній бромід у діетиловому етері (21мл, 63ммол). Суміш перемішували 16 годин при кімнатній температурі. Суміш виливали у 1Н хлоридну кислоту (водн., 10мл) та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим натрій хлоридом, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували під вакуумом до сирого безбарвного масла. Флеш-хроматографія (SiO<sub>2</sub>, 5% етилацетат/гексан) дала заголовну сполуку як безбарвне масло (2,6г, 72%). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ млн<sup>-1</sup> 1,63 (s, 6H), 2,56 (s, 3H), 7,26-7,34 (m, 3H).

Приклад В(33): 6-Циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-[2-[3-етил-4-(гідроксиметил)феніл]етил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



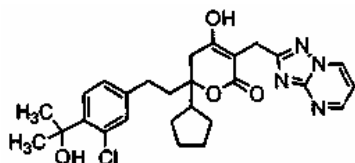
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(1), причому 6-циклопентил-6-[2-[3-етил-4-(гідроксиметил)феніл]етил]дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон (Приклад В(34)) застосовано замість 6-[2-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-етил]-6-циклопентил-дигідро-піран-2,4-діону у тому ж прикладі. Вихід: (50мг, 23%). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ млн<sup>-1</sup> 1,24 (t, J=7,25Гц, 3H), 1,53-1,64 (m, 8H), 1,96-2,02 (m, 2H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,49-2,58 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,67-2,73 (m, 6H), 2,78 (s, 3H), 4,06 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,22 (d, J=7,54Гц, 1H). МС (ІРЕ): 505 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад В(34): 6-Циклопентил-6-[2-[3-етил-4-(гідроксиметил)феніл]етил]дигідро-2Н-піран-2,4(3Н)-діон



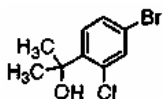
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(2), причому (4-бром-2-етил-феніл)-метанол застосовано замість броміду у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  млн $^{-1}$  1,22 (t,  $J=7,54\text{Гц}$ , 3H), 1,60-1,75 (m, 8H), 1,91-2,04 (m, 3H), 2,22-2,33 (m, 1H), 2,61-2,73 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,96-7,00 (m, 2H), 7,28 (d,  $J=8,29\text{Гц}$ , 1H). МС (ІРЕ): 367 (M+Na) $^+$ .

Приклад В(35): 6-{2-[3-Хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]етил}-6-циклопентил-4-гідрокси-3-[(1,2,4)триазоло[1,5-а]піримідин-2-ілметил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



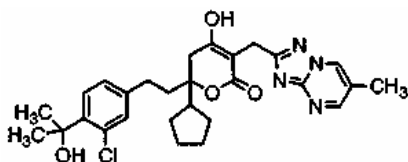
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(1), причому 2-(4-бром-2-хлор-феніл)-пропан-2-ол застосовано замість броміду з етапу 2 прикладу В(2) у тому ж прикладі, а метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл-метанол застосовано замість 5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегід у прикладі А(1).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  млн $^{-1}$  1,58 (d,  $J=9,04\text{Гц}$ , 8H), 1,68 (s, 6H), 1,94-2,05 (m, 2H), 2,33-2,44 (m, 1H), 2,46-2,55 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 1H), 4,11 (d,  $J=2,45\text{Гц}$ , 2H), 7,01 (dd,  $J=8,19, 1,79\text{Гц}$ , 1H), 7,12 (d,  $J=1,70\text{Гц}$ , 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,51 (d,  $J=8,10\text{Гц}$ , 1H), 8,81-8,85 (m, 2H). МС (ІРЕ): 533 (M+Na) $^+$ .

Етап 1: 2-(4-Бром-2-хлор-феніл)-пропан-2-ол



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(32) (Етап 2), причому 4-бром-2-хлор-бензойну кислоту застосовано замість 4-бром-2-метил-бензойної кислоти.  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  млн $^{-1}$  1,71 (s, 6H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H).

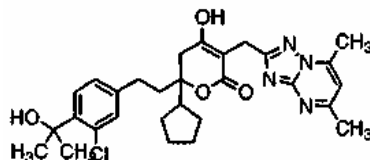
Приклад В(36): 6-{2-[3-Хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]етил}-6-циклопентил-4-гідрокси-3-[(6-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно В(35), причому 6-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегід застосовано замість метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл-метанолу у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  млн $^{-1}$  1,57 (m, 6H), 1,62 (s, 3H), 1,68 (s, 6H), 1,70 (d,  $J=3,28\text{Гц}$ , 3H), 1,94-2,03 (m, 2H), 2,34-

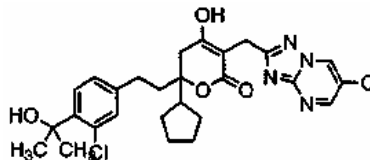
2,43 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,59-2,67 (m, 2H), 2,74 (d,  $J=17,94\text{Гц}$ , 1H), 4,08 (d,  $J=2,78\text{Гц}$ , 1H), 7,01 (dd,  $J=7,96, 1,64\text{Гц}$ , 1H), 7,12 (d,  $J=1,77\text{Гц}$ , 1H), 7,50 (d,  $J=8,08\text{Гц}$ , 1H), 8,60 (d,  $J=1,26\text{Гц}$ , 1H), 8,68 (d,  $J=2,27\text{Гц}$ , 1H). МС (ІРЕ): 547 (M+Na) $^+$ .

Приклад В(37): 6-{2-[3-Хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]етил}-6-циклопентил-3-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



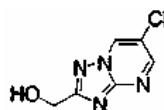
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(1), причому 2-(4-бром-2-хлор-феніл)-пропан-2-ол застосовано замість броміду з етапу 2 прикладу В(2).  $^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  млн $^{-1}$  1,55 (s, 1H), 1,64-1,71 (m, 12H), 1,94-2,03 (m, 2H), 2,30-2,43 (m, 2H), 2,50 (d,  $J=17,90\text{Гц}$ , 2H), 2,58-2,64 (m, 2H), 2,64-2,72 (m, 5H), 2,78 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 7,11 (d,  $J=1,13\text{Гц}$ , 1H), 7,50 (d,  $J=8,10\text{Гц}$ , 1H). МС (ІРЕ): 561 (M+Na) $^+$ . Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_4$ : 1,5 AcOH C, 61,09; H, 6,57; N, 8,91. Знайдено: C, 61,22; H, 6,50; N, 8,65.

Приклад В(38): 6-{2-[3-Хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]етил}-3-[(6-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-6-циклопентил-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



Заголовну сполуку отримували аналогічно В(35), причому 6-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегід з етапу 2 нижче застосовано замість метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл-метанолу у тому ж прикладі.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  млн $^{-1}$  1,34 (s, 1H), 1,48-1,59 (m, 10H), 1,63-1,70 (m, 2H), 2,03 (d,  $J=19,96\text{Гц}$ , 2H), 2,34-2,44 (m,  $J=8,84\text{Гц}$ , 1H), 2,52-2,61 (m,  $J=16,42\text{Гц}$ , 3H), 2,76 (d,  $J=17,43\text{Гц}$ , 1H), 3,29-3,41 (m, 3H), 3,73-3,83 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 7,16 (dd,  $J=3,92, 2,40\text{Гц}$ , 2H), 7,70 (d,  $J=8,59\text{Гц}$ , 1H), 8,85 (d,  $J=2,53\text{Гц}$ , 1H), 9,57 (d,  $J=2,53\text{Гц}$ , 1H). Аналіз: розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ :  $\text{H}_2\text{O}$  C, 57,55; H, 5,72; N, 9,94. Знайдено: C, 57,57; H, 5,81; N, 9,72.

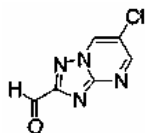
Етап 1: (6-Хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метанол



До кашки (5-аміно-1Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-метанолу (28,5г, 150ммол, з етапу б прикладу А(1)) в оцтовій кислоті додавали хлормалональде-

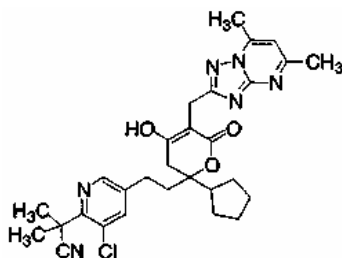
гід (16г, 150ммол). Суміш гріли до 80°C протягом 4 годин. Після охолодження продукт кристалізувався як білий твердий продукт (25,5г, 92%). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 4,67 (s, 2H), 5,62 (s, 1H), 8,94 (d, J=2,45Гц, 1H), 9,81 (d, J=2,45Гц, 1H).

Етап 2: 6-Хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-карбальдегід



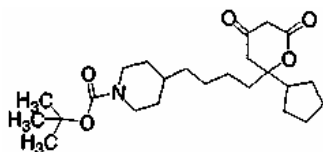
Суміш (6-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метанолу (9,86г, 53,4ммол), TEMPO (626мг, 7,2ммол), йодбензол діацетату (18,9г, 59ммол) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після завершення реакції метил-трет-бутиловий етер (50мл) повільно додавали для осадження білого твердого продукту (8,72г, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ: 8,93 (d, J=2,45Гц, 1H), 8,99 (d, J=2,64Гц, 1H), 10,25 (s, 1H). МС (ХІАТ): 183,0, 195,0 (М+Н<sup>+</sup>).

Приклад В(39): 2-[3-Хлор-5-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил]піридин-2-іл]-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу А(1), причому 2-{3-хлор-5-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2H-піран-2-іл)етил]піридин-2-іл]-2-метилпропаннітрил (Приклад В(29) застосовано замість 6-циклопентил-6-[2-(5-етил-4-гідрокси-2-пропокси-феніл)-етил]-дигідро-піран-2,4-діону того прикладу. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 1,22-1,54 (m, 10H), 1,59 (s, 6H), 1,90-2,02 (m, 1H), 2,30-2,35 (m, 8H), 2,37-2,59 (m, 2H), 3,54 (d, J=16Гц, 1H), 3,64 (d, J=16Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 11 (s, 1H). ІЕР-МС (МН<sup>+</sup>): 549.

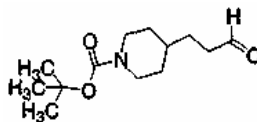
Приклад В(40): трет-Бутил 4-[4-(2-циклопентил-4,6-діоксотетрагідро-2H-піран-2-іл)бутил]піперидин-1-карбоксилат



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(2), причому 4-(5-циклопентил-5-оксопентил)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер з етапу 6 нижче застосовано за-

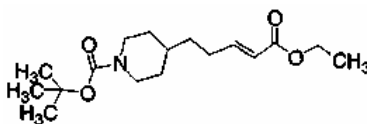
мість 3-(3-хлор-4-метансульфоніл-феніл)-1-циклопентил-пропан-1-ону того прикладу. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,06-1,69 (m, 29H), 2,05-2,22 (m, 2H), 2,58-2,78 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 4,0-4,11 (m, 2H). ІЕР-МС (МН<sup>+</sup>): 422.

Етап 1: 4-(3-Оксо-пропіл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер



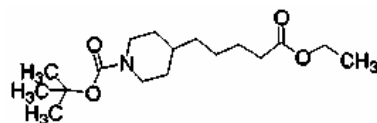
Заголовну сполуку отримували аналогічно етапу 2 прикладу В(29), причому 4-(3-гідрокси-пропіл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутил застосовано замість 2-(3-хлор-5-гідроксиметил-піридин-2-іл)-2-метил-пропіонітрилу у тому ж прикладі. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,07-1,17 (m, 2H), 1,34-1,43 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,55-1,67 (m, 4H), 2,45-2,50 (m, 2H), 2,62-2,71 (m, 2H), 4,09-4,14 (m, 2H), 9,78 (s, 1H). ІЕР-МС (МН<sup>+</sup>): 242.

Етап 2: 4-(4-Етоксикарбоніл-бут-3-еніл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер



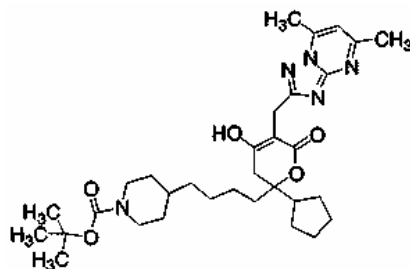
Заголовну сполуку отримували аналогічно етапу 3 прикладу В(29), причому 4-(3-оксо-пропіл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер з етапу 1 вище, застосовано замість 2-(3-хлор-5-форміл-піридин-2-іл)-2-метил-пропіонітрилу того прикладу. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,95-1,08 (m, 2H), 1,21 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,32-1,35 (m, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,56-1,60 (m, 2H), 2,09-2,19 (m, 2H), 2,5-2,63 (m, 2H), 3,97-3,99 (m, 2H), 4,11 (q, J=7,2Гц, 2H), 5,74 (dd, J=15,6,1,5Гц, 1H), 6,82-6,93 (m, 1H). ІЕР-МС (МН<sup>+</sup>): 312.

Етап 3: 4-(4-Етоксикарбоніл-бутил)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер



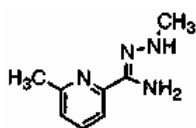
Заголовну сполуку отримували аналогічно етапу 4 прикладу В(29), причому 4-(4-етоксикарбоніл-бут-3-еніл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер з етапу 2 вище, застосовано замість 3-[5-хлор-6-(ціано-диметил-метил)-піридин-3-іл]-акрилової кислоти етилового естеру того прикладу. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,99-1,12 (m, 2H), 1,23-1,40 (m, 8H), 1,45 (s, 9H), 1,56-1,66 (m, 4H), 2,27-2,32 (m, 2H), 2,61-2,70 (m, 2H), 4,04-4,16 (m, 4H). ІЕР-МС (МН<sup>+</sup>): 314.

Етап 4: 4-(4-Карбокси-бутил)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

CC1(C)C(C)(C)OC(=O)N2CCCCC2CCCCC(=O)S3C=CC=CC=N3CC(C)(C)OC(=O)N1CCCCC1CCCCC(=O)C2CCCC2Cc1nc(C)n(Cc2c(O)c(=O)c3c2O[C@H]3C4CCCC4)nc1CCCCN4CCCCC4.ClCc1ccc2nc3c(ncn3C)CC(=O)C2(O)C1CCC1CCc1ccc(C(C)(C)C#N)c(F)c1

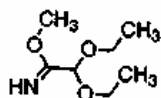
Розчин 2-[4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксо-тетрагідро-піран-2-іл)-етил]-2-флуор-феніл]-2-метил-пропіонітрилу (1,0г, 2,70ммол, з етапу 3 прикладу А(84) у гарячому (50°C) ізопропанолі (7мл) обробляли (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NHBNH<sub>3</sub> (175мг, 2,97ммол, 1,1еквів.), тоді розчином 1-метил-3-(6-метилпіридин-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегід гідрохлорид гідрату (762мг, 2,97ммол, 1,1еквів., з етапу 4 нижче) в ізопропанолі (4мл), що містить триетиламін (301мг, 2,97ммол, 1,1еквів.). Реакційну суміш гріли при перемішуванні при 47-50°C протягом 18 годин. Реакційну суміш обробляли 1,1еквів. 1М водн. HCl та концентрували під вакуумом, отримуючи маслянисту смолу. Це розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном, що містить 10% метанолу (3×30мл). Екстракт сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували. Залишок розтирали з гарячою сумішшю етилацетат/метиленхлорид, фільтрували, промивали холодним етером та сушили, отримуючи 584мг (38%) заголовного продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,36-1,71 (m, 14H), 2,05 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,63 (m, 3H), 2,78 (d, J=17,9Гц, 1H), 3,67(d, J=15,7Гц, 1H), 3,74(d, J=15,7Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 6,99(d, J=8,1Гц, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 11,22 (s, 1H). PX-MC (XIAT) розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 557,28, знайдено: (M+H<sup>+</sup>): 558,40 m/z.

Етап 1: N',6-Диметилпіридин-2-карбогідразонамід



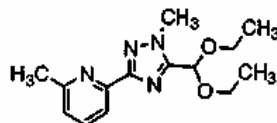
6-Метилпіридин-2-карбонітрил (45,3г, 0,384мол) та метилгідразин (94мл, 5,30мол) були змішані з етанолом (200мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та тоді додаткову порцію (18мл, 1,00мол) метилгідразину додавали та суміш перемішували протягом ще 16 годин. Суміш тоді випарювали, отримуючи 58,0г сирого N',6-диметилпіридин-2-карбогідразонаміду (~92% виходу), котрий застосовували на наступному етапі синтезу без додаткової очистки.

Етап 2: Метил 2,2-діетоксіетанімідоат



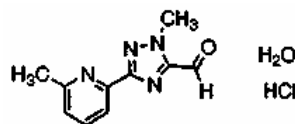
Розчин діетоксіацетонітрилу (75г, 0,579мол) у метанолі (210мл) додавали при кімнатній температурі до розчину натрій метоксиду (28,3г, 0,522мол) у метанолі (450мл). Суміш перемішували протягом ночі та тоді метанол обережно випарювали (летючий продукт). Залишок розбавляли дихлорметаном (200мл) та водою (300мл). Органічний шар відділяли та водний екстрагували дихлорметаном (2×150мл). Поєднаний органічний шар сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випарювали, отримуючи 83г сирого метил 2,2-діетоксіетанімідоату (~90% виходу).

Етап 3: 2-[5-(Діетоксиметил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл]-6-метилпіридин



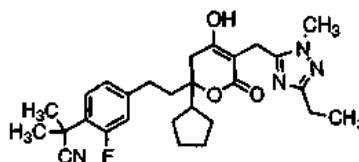
Метил 2,2-діетоксіетанімідоат (42г, 0,26мол) розчиняли у метанолі (200мл) та розчині сполуки N',6-диметилпіридин-2-карбогідразонамід (43г, 0,25мол) у метанолі (200мл) при охолодженні водяною банею, а потім додаванням оцтової кислоти (22мл, 0,37мол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин та тоді додавали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10г, 0,071мол). Суміш перемішували протягом 10 хвилин та тоді метанол випарювали. Залишок перемішували з розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20г) у воді (200мл) та екстрагували етером (2×150мл). Органічний шар промивали водою та тоді насиченим розчином NaCl, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випарювали. Залишок (62г) очищали хроматографією на силікагелевій колонці, отримуючи 39,5г (57%) заголовного продукту.

Етап 4: 1-Метил-3-(6-метилпіридин-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегід гідрохлорид гідрат



Суміш 2-[5-(діетоксиметил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл]-6-метилпіридину (38г, 0,1377мол), води (92мл) та концентрованої HCl (23мл, 0,276мол) гріли при 70-80°C протягом 2 годин. Утворений розчин співвипарювали з водою 4 рази, застосовуючи вакуумний аспіратор, тоді сушили під вакуумом при 60°C, отримуючи 33,5г (94,5%) заголовного продукту як ковалентно-зв'язаний гідрат. Отримували задовільний C,H,N-аналіз. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, D<sub>2</sub>O+TOK): δ 2,90 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 6,38 (s, 1H), 7,94 (d, J=8Гц, 1H), 8,37 (d, J=8Гц, 1H), 8,56 (t, J=8Гц, 1H). PX-MC (API-ES) розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O: 202,09, знайдено: (M+H<sup>+</sup>): 203,1; (M+18+H<sup>+</sup>) 221,1 m/z.

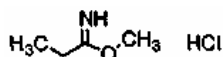
Приклад В(44): 2-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(3-етил-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(43), причому 3-етил-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегід гідрохлорид гідрат (етап 4, нижче) застосовано замість 1-метил-3-(6-метилпіридин-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегіду. Продукт виділяли розтиранням з етером. Вихід: 552мг, 41%. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц,

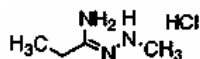
DMCO- $d_6$ ):  $\delta$  1,03 (d,  $J=7,6$ Гц, 3H), 1,34-1,76 (m, 14H), 2,06 (m, 2H), 2,38 (m, 3H), 2,60 (m, 3H), 2,76 (d,  $J=17,6$ Гц, 1H), 3,53 (d,  $J=15,9$ Гц, 1H), 3,61 (d,  $J=15,9$ Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 7,07 (d,  $J=8,6$ Гц, 1H), 7,13 (d,  $J=13,1$ Гц, 1H), 7,35 (t,  $J=8,6$ Гц, 1H). PX-MC (XIAT) розраховано для  $C_{28}H_{35}FN_4O_3$ : 494,27, знайдено:  $(M+H^+)$ : 495,40 m/z.

Етап 1: Метилпропанімідоат гідрохлорид



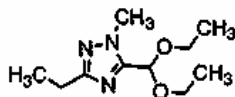
Пропіонітрил (176мл, 2,5мол) додавали при 0°C до 4M HCl у діоксані (690мл). Абсолютний метанол (112мл) додавали краплями при 0°C та суміш залишали стояти при цій температурі протягом 1 години та тоді у холодильнику протягом ночі. Утворену кристалічну кашку обробляли етером (700мл). Кристалічний осад відділяли фільтруванням, промивали етером для видалення залишкової HCl та сушили, отримуючи заголовний продукт. Вихід: 226г (73%).

Етап 2: N'-метилпропангідразонамід гідрохлорид



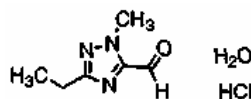
До суспензії метилпропанімідоат гідрохлориду (100г, 0,803мол) у метанолі (400мл) додавали розчин метилгідразину (47мл, 0,883мол) краплями при кімнатній температурі. Розчин тримали при кімнатній температурі протягом 2 діб, тоді випарювали. Утворене масло промивали ТГФ (3×150мл) та сушили, отримуючи 84,1г (61%) сирого заголовного продукту.

Етап 3: 5-(Діетоксиметил)-3-етил-1-метил-1H-1,2,4-триазол



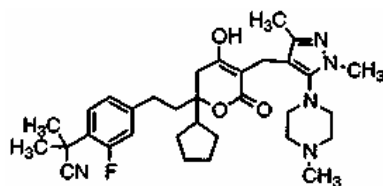
Розчин натрій метоксиду (3,30г, 0,0611мол) у метанолі (100мл) додавали при кімнатній температурі до розчину діетоксіяцетонітрилу (78,9г, 0,611мол) у метанолі (600мл). Утворену суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та додавали розчин сирого N'-метилпропангідразонамід гідрохлориду з етапу 2 (84,1г, ~0,60мол) у метанолі (200мл). Безводний натрій ацетат (50,0г, 0,61мол) додавали та утворену суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом 20 годин. Тоді метанол випарювали та темний маслянистий залишок екстрагували етером (3×250мл). Етерний розчин пропускали через шар силікагелю та фільтрат випарювали. Залишок переганяли під вакуумом, отримуючи 35,0г (27%) заголовного продукту (точк.кип. 68°C при 0,1мм Hg). Зауваження: Це є вищекиплячою другою фракцією (15г; точк.кип. 120°C при 0,1мм Hg), що є триазольним забрудненням, що містить дві ацетальні групи.

Етап 4: 3-Етил-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбальдегід гідрохлорид гідрат



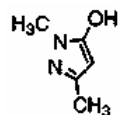
Розчин 5-(діетоксиметил)-3-етил-1-метил-1H-1,2,4-триазолу з етапу 3 (35,6г, 0,167мол) у 3,6M HCl (150мл) гріли (60°C) протягом 10 годин, тоді випарювали до сухого стану. Залишкове масло промивали ТГФ (3×100мл), тоді обробляли сухим ацетоном (200мл), спричинюючи кристалізацію. Продукт фільтрували та сушили, отримуючи 18,8г (59%) заголовного продукту. Отримували задовільний C,H,M-аналіз. Сполуку аналізували  $^1H$  ЯМР як 60:40 суміш нековалентного (вільний альдегід) та ковалентного гідратів, відповідно.  $^1H$  ЯМР (400МГц, DMCO- $d_6$ ):  $\delta$  1,22 (m, перекрито, 3H), 2,67 (q,  $J=7,8$ Гц, 0,6×2H), 2,79 (q,  $J=7,8$ Гц, 0,4×2H), 3,96 (s, 0,4×3H), 4,04 (s, 0,6×3H), 6,21 (s, 0,4×1H), 8,35 (br s, 3H), 9,87 (s, 0,6×1H). PX-MC (XIAT) розраховано для  $C_6H_9N_3O$ : 139,07, знайдено:  $(M+H^+)$ : 140,1;  $(M+18+H^+)$  158,1 m/z.

Приклад В(45): 2-{4-[2-(2-циклопентил-5-[[1,3-диметил-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-піразол-4-іл]метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл}-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(43), причому 1,3-диметил-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-піразол-4-карбальдегід (етап 3, нижче) застосовано замість 1-метил-3-(6-метилпіридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбальдегіду та без триетиламіну. Продукт виділяли розтиранням з етером. Вихід: 1,0г (64%).  $^1H$  ЯМР (400МГц, DMCO- $d_6$ ):  $\delta$  1,31-1,70 (m, 14H), 1,90 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,43 (m, 4H), 2,57 (m, 3H), 2,67 (d,  $J=17,4$ Гц, 1H), 3,06 (m, 4H), 3,25 (d,  $J=14,8$ Гц, 1H), 3,32 (d,  $J=14,6$ Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 6,99 (d,  $J=8,1$ Гц, 1H), 7,08 (d,  $J=13,1$ Гц, 1H), 7,35 (t,  $J=8,3$ Гц, 1H). PX-MC (XIAT) розраховано для  $C_{33}H_{44}FN_5O_3$ : 577,34, знайдено:  $(M+H^+)$ : 578,40 m/z.

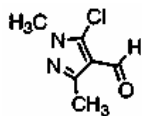
Етап 1: 1,3-Диметил-1H-піразол-5-ол



До розчину етилацетоацетату (50г, 0,3846мол) у метанолі (280мл) додавали розчин метилгідразину (17,5г, 0,38мол) у метанолі (20мл) краплями протягом 20 хвилин, призводячи до збільшення температури до 45°C. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Метанол видаляли під вакуумом на роторному випарнику, отримуючи 50г сирого заголовного

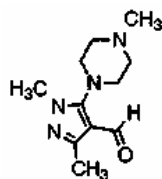
піразолону, що застосовували на наступному етапі без очистки.

Етап 2: 5-Хлор-1,3-диметил-1Н-піразол-4-карбальдегід



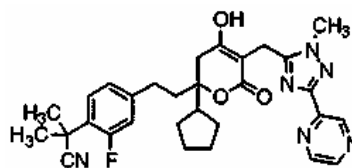
До ДМФ (33,29мл, 0,456мол) обережно додавали  $\text{POCl}_3$  (134,16г, 81,5мл 0,874мол) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш розбавляли 1,2-дихлоретаном (100мл), тоді обробляли розчином сирого 1,3-диметил-1Н-піразол-5-олу (50г, з етапу 1) у дихлоретані (100мл) при продовжуваному перемішуванні при  $0^\circ\text{C}$ . Суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 3 годин, тоді перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Для розкладання формілувального реагенту до реакційної суміші додавали розчин натрій гідроксиду (91,2г, 2,28мол) у воді (200мл) краплями при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном (3×250мл). Органічні екстракти промивали водою до нейтрального рН, промивали водою, тоді сушили натрій сульфат. Розчинник видаляли під вакуумом, отримуючи заголовний продукт (31,1г, 51% загалом від метилгідазину) як жовту кристалічну речовину.

Етап 3: 1,3-диметил-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-піразол-4-карбальдегід



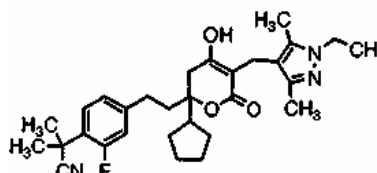
До розчину 5-хлор-1,3-диметил-1Н-піразол-4-карбальдегіду (25,4г, 0,16 мол) у NMPA (25мл) та водою (25мл) додавали 1-метилпіперазин (40г, 0,4мол, 2,5еквів.) та суміш гріли при  $120-125^\circ\text{C}$  протягом 25 годин. Коли реакцію було завершено, реакційну суміш виливали у воду (500мл) та додавали калій карбонат до сильно лужної реакції. Суміш екстрагували дихлорметаном (5×100мл). Поєднані органічні екстракти промивали двічі водою та сушили натрій сульфатом та розчинник випарювали. Залишок очищали хроматографічно на силікагелі з градієнтом елювання від дихлорметану до метанолу, отримуючи 10,2г (29%) заголовного продукту. Отримували задовільний ОДІМ-аналіз.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  2,23 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 9,88 (s, 1H). PX-MC (IEPAT) розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ : 222,15, знайдено:  $(\text{M}+\text{H}^+)$ : 223,1 m/z.

Приклад В(46): 2-[4-(2-{2-Циклопентил-4-гідрокси-5-[(1-метил-3-піразин-2-іл-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)метил]-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил



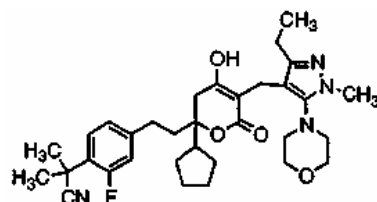
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(15), причому 2-{4-[2-(2-циклопентил-4,6-діоксо-тетрагідро-піран-2-іл)-етил]-2-флуорфеніл}-2-метил-пропіонітрил (з етапу 3 прикладу А(84)) застосовано замість 6-[2-(5-хлор-2,4-диметокси-феніл)-етил]-6-циклопентил-дигідро-піран-2,4-діону. Продукт хроматографували на силікагелі та розтирали з етером. Вихід: 201мг (13%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  1,35-1,71 (m, 14H), 2,02 (m, 2H), 2,39 (s, 1H), 2,59 (m, 3H), 2,75 (d,  $J=17,4\text{Гц}$ , 1H), 3,69 (d,  $J=17,1\text{Гц}$ , 1H), 3,76 (d,  $J=17,1\text{Гц}$ , 1H), 3,94 (s, 3H), 6,99 (d,  $J=8,1\text{Гц}$ , 1H), 7,08 (d,  $J=13,1\text{Гц}$ , 1H), 7,20 (t,  $J=8,3\text{Гц}$ , 1H), 8,60 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,97 (s, 1H). PX-MC (XIAT) розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_6\text{O}_3$ : 544,63, знайдено:  $(\text{M}+\text{H}^+)$ : 545,30 m/z.

Приклад В(47): 2-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(1-етил-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(43), причому 1-етил-3,5-диметил-1Н-піразол-4-карбальдегід застосовано замість 1-метил-3-(6-метилпіридин-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегіду та без триетиламіну. Продукт очищали хроматографією на силікагелі та розтирання з етером. Вихід: 795мг, 58%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  1,14 (t,  $J=7,1\text{Гц}$ , 3H), 1,28-1,62 (m, 8H), 1,70 (s, 6H), 1,82 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,48-2,55 (m, 3H), 2,69 (d,  $J=17,6\text{Гц}$ , 1H), 3,11 (d,  $J=14,6\text{Гц}$ , 1H), 3,22 (d,  $J=14,6\text{Гц}$ , 1H), 3,84 (q,  $J=7,3\text{Гц}$ , 2H), 6,93 (d,  $J=9,6\text{Гц}$ , 1H), 7,04 (d,  $J=11,6\text{Гц}$ , 1H), 7,34 (t,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 10,65 (s, 1H). PX-MC (XIAT) розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{FN}_3\text{O}_3$ : 507,29, знайдено:  $(\text{M}+\text{H}^+)$ : 508,40 m/z.

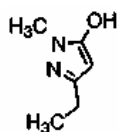
Приклад В(48): 2-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(3-етил-1-метил-5-морфолін-4-іл-1Н-піразол-4-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(43), причому 3-етил-1-метил-5-

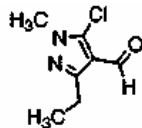
морфолін-4-іл-1Н-піразол-4-карбальдепд (Етап 3, нижче) застосовано замість 1-метил-3-(6-метилпіридин-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегіду та без триетиламіну. Продукт очищали хроматографією на силікагелі перекристалізовували з суміші етилацетат/етер. Вихід: 486мг (31%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,01 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,32-1,64 (m, 8H), 1,70 (s, 6H), 1,89 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,67 (d,  $J=17,6\text{Гц}$ , 1H), 3,05 (s, 4H), 3,26-3,41 (m, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,63 (m, 4H), 6,99 (d,  $J=9,3\text{Гц}$ , 1H), 7,09 (d,  $J=14,3\text{Гц}$ , 1H), 7,35 (t,  $J=8,3\text{Гц}$ , 1H), 10,70 (s, 1H). PX-МС (XIAT) розраховано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{FN}_4\text{O}_4$ : 578,33, знайдено:  $(\text{M}+\text{H}^+)$ : 579,40 m/z.

Етап 1: 3-Етил-1-метил-1Н-піразол-5-ол



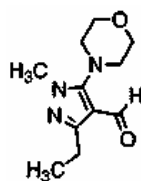
Метилгідазин (31,6г, 0,687мол) у метанолі (100мл) додавали краплями до розчину етил 3-оксипентаноату (100г, 0,694мол) у метанолі (280мл) протягом 45 хвилин, при цьому температуру збільшено до  $45^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш тоді перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та тоді випарювали, отримуючи 84,5г (97%) сирого заголовного продукту.

Етап 2: 5-Хлор-3-етил-1-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід



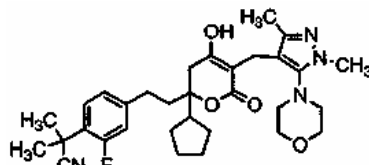
$\text{POCl}_3$  (236,88г, 1,543мол, 144мл) додавали краплями при  $0^\circ\text{C}$  до ДМФ (59г, 0,808мол). Реакційну суміш тоді розбавляли дихлорметаном (200мл) та додавали 3-етил-1-метил-1Н-піразол-5-ол (84,5г, з етапу 1) при перемішуванні при  $0^\circ\text{C}$ . Суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 3 годин та тоді перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього до реакційної суміші швидко додавали холодну воду з льодом (500мл) при  $0^\circ\text{C}$  для розкладання формілувального засобу. Органічний шар відділяли та водну фазу екстрагували хлороформом кілька разів. Органічні шари тоді промивали розчином  $\text{K}_2\text{CO}_3$  для отримання слабо лужного середовища, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарювали, отримуючи 51,2г маслянистої речовини. Залишков реакції мас нейтралізували  $\text{K}_2\text{CO}_3$  для отримання слабо кислотного середовища та екстрагували хлороформом. Поєднані екстракти концентрували та залишок очищали хроматографією (дихлорметан) на силікагелі, отримуючи 71,3г (62%) заголовного продукту.

Етап 3: 3-Етил-1-метил-5-морфолін-4-іл-1Н-піразол-4-карбальдегід



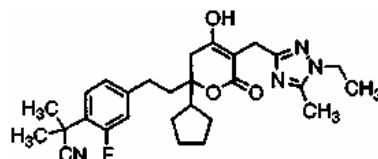
Морфолін (35,15г, 0,4мол) та водою (30мл) додавали при перемішуванні при кімнатній температурі до суміші 5-хлор-3-етил-1-метил-1Н-піразол-4-карбальдегіду з етапу 2 (35г, 0,202мол) у НМРА (30мл). Реакційну суміш гріли при  $90^\circ\text{C}$  протягом 8 годин, тоді розбавляли водою та екстрагували етилацетатом ( $3 \times 100\text{мл}$ ). Органічні екстракти промивали водою для отримання слабо лужного середовища, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарювали. Залишок очищали хроматографією (гексан/етилацетат) на силікагелі, отримуючи 37,2г (82,6%) заголовного продукту. Отримували задовільний С,Н,N-аналіз.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,14 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 2,71 (q,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 3,16 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 9,91 (s, 1H). PX-МС (ІЕРАТ) розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ : 223,13, знайдено:  $(\text{M}+\text{H}^+)$ : 224,1 m/z.

Приклад В(49): 2-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(1,3-диметил-5-морфолін-4-іл-1Н-піразол-4-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(43), причому 1,3-диметил-5-морфолін-4-іл-1Н-піразол-4-карбальдегід застосовано замість 1-метил-3-(6-метилпіридин-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегіду. Вихід: 448 (29%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,32-1,64 (m, 8H), 1,70 (s, 6H), 1,90 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,58 (m, 3H), 2,68 (d,  $J=17,6\text{Гц}$ , 1H), 3,04 (m, 4H), 3,27 (d,  $J=14,9\text{Гц}$ , 1H), 3,30 (d,  $J=14,9\text{Гц}$ , 1H), 3,52 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 6,99 (d,  $J=9,3\text{Гц}$ , 1H), 7,09 (d,  $J=14,3\text{Гц}$ , 1H), 7,35 (t,  $J=8,3\text{Гц}$ , 1H), 10,73 (s, 1H). PX-МС (XIAT) розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{FN}_4\text{O}_4$ : 564,31, знайдено:  $(\text{M}+\text{H}^+)$ : 565,40 m/z.

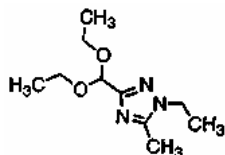
Приклад В(50): 2-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(1-етил-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(43), причому 1-етил-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбальдегід (етап 2, нижче) застосовано замість 1-метил-3-(6-метилпіридин-2-іл)-1Н-

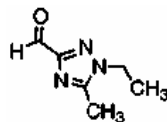
1,2,4-триазол-5-карбальдегіду та без триетиламіну. Вихід: 195мг (14%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1,15 (t,  $J=7,3\text{Гц}$ , 3H), 1,37-1,71 (m, 14H), 2,11 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,64 (m, 3H), 2,74 (d,  $J=17,4\text{Гц}$ , 1H), 3,42 (d,  $J=15,8\text{Гц}$ , 1H), 3,52 (d,  $J=15,6\text{Гц}$ , 1H), 3,99 (q,  $J=7,3\text{Гц}$ , 2H), 7,11 (m, 2H), 7,35 (t,  $J=8,3\text{Гц}$ , 1H), 10,81 (s, 1H). PX-МС (XIAT) розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_3$ : 494,27, знайдено: ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 495,30 m/z.

Етап 1: 3-Діетоксиметил-1-етил-5-метил-1H-[1,2,4]триазол



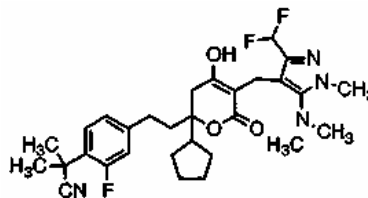
До розчину NaOMe (24мл, 25мас.% у MeOH, 0,105мол, 4,3мол%) у MeOH (2,4л) додавали діетоксіацетонітрил (310г, 2,40мол) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник видаляли під вакуумом (300мбар, 44°C) та коричневий маслянистий залишок розчиняли в  $\text{Et}_2\text{O}$  (2,4л). Органічний розчин промивали водою (3×500мл) та розсоллом (1×400мл) та сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Розчинник видаляли під вакуумом при 0°C, отримуючи метил 2,2-діетоксіетанімідоат (333,32г, 86%) як прозору рідину. До розчину NaOMe (25мас.% у MeOH, 424г, 2мол) та MeOH (2л), додавали етилгідрозин оксалат (150,14г, 1мол) та суміш перемішували протягом 10 хвилин. Метил 2,2-діетоксіетанімідоат (161,2г, 1мол) додавали та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин під азотом. Продукт, (1Z)-2,2-діетокси-N-етилетангідрозонамід застосовували на місці. Сирій (1Z)-2,2-діетокси-N-етилетангідрозонамід обробляли ацетимідат гідрохлоридом (109,6г, 1мол) та льодяною оцтовою кислотою (90г, 1,5мол) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин під азотом. PX-МС показала, що реакція не відбулася через 24 години. Розчинник видаляли під вакуумом з реакційної суміші та залишок зберігали у холодильнику. Через 8 діб залишок видаляли з холодильника, нагрівали до кімнатної температури та обробляли MeOH (1,5л), оцтовою кислотою (85,7мл) та ацетимідатом HCl (98г, 0,89мол) з нової ємності та цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. PX-МС показала, що вихідні матеріали витрачено, та що трохи потрібного продукту було присутньо. Розчинник видаляли під вакуумом та  $\text{H}_2\text{O}$  (1,5л) додавали до залишк. Суміш екстрагували ДХМ (5×1л) та поєднані органічні шари сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Розчинник видаляли під вакуумом, отримуючи 163г сирого червоного масла. Продукт очищали флеш-хроматографією, застосовуючи 2% MeOH/DMS як елюент ( $\text{RF}=0,3$ ) отримуючи 56,86г (23%) 3-(діетоксиметил)-1-етил-5-метил-1H-1,2,4-триазолу як червоне масло, котр було 96% чистим за  $^1\text{H}$  ЯМР.

Етап 2: 1-Етил-5-метил-1H-[1,2,4]триазол-3-карбальдегід



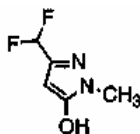
Суміш 3-(діетоксиметил)-1-етил-5-метил-1H-[1,2,4]триазолу з етапу 1 (56,86г, 0,267мол) та  $\text{H}_2\text{O}$  (300мл) обробляли повільно з 35% водн. HCl (55,61г, 0,534мол) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш промивали ДХМ (2×200мл). Водну фазу підлучували до pH 13 з NaOH та промивали ДХМ (3×200мл). Поєднані ДХМ-екстракти відкидали. Водну фазу нейтралізували до pH 7 з HCl та екстрагували ДХМ (3×200мл). Органічну фазу з цієї останньої екстракції, що містить продукт, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та розчинник видаляли під вакуумом, отримуючи 9,8г (26%) 1-етил-5-метил-1H-[1,2,4]триазол-3-карбальдегіду, котр мав 96% чистоти за ЯМР.  $^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,49 (t,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H), 2,51 (s, 3H), 4,20 (q,  $J=7,5\text{Гц}$ , 2H), 9,91 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12,1, 14,9, 44,4, 154,0, 159,2, 184,0. PX-МС (XIAT) розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ : 139,07, знайдено: ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 140,1 m/z. Аналіз: розраховано для  $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ : C, 51,79; H, 6,52; N, 30,20; знайдено: C, 51,5; H, 6,38; N, 29,98.

Приклад В(51): 2-{4-[2-(2-Циклопентил-5-{3-(дифлуорметил)-5-(диметиламіно)-1-метил-1H-піразол-4-іл]метил}-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл}-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(43), причому 3-(дифлуорметил)-5-(диметиламіно)-1-метил-1H-піразол-4-карбальдегід (етап 3, нижче) застосовано замість 1-метил-3-(6-метилпіридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбальдегіду та без триетиламіну. Вихід: 142мг (9%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  1,31-1,63 (m, 8H), 1,70 (s, 6H), 1,89 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,57 (m, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 3,40 (d,  $J=15,1\text{Гц}$ , 1H), 3,44 (d,  $J=15,1\text{Гц}$ , 1H), 3,61 (s, 3H), 6,98 (d,  $J=9,3\text{Гц}$ , 1H), 7,06 (d,  $J=13,1\text{Гц}$ , 1H), 7,34 (t,  $J=8,3\text{Гц}$ , 1H), 10,92 (s, 1H). PX-МС (XIAT) розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ : 558,28, знайдено: ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 559,30 m/z.

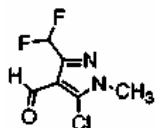
Етап 1: 3-(Дифлуорметил)-1-метил-1H-піразол-5-ол



До розчину метил 4,4-дифлуор-3-оксобутаноату (64г, 0,38мол) у метанолі (500мл)

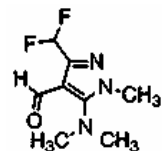
додавали метилідазин (20,5мл, 0,38мол). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Летючі продукти видаляли під вакуумом, додавали толуол (400мл), суміш випарювали знов та це повторювали. Утворений твердий залишок очищали хроматографічно на силікагелі, застосовуючи суміш етилацетат/дихлорметан (1:2,  $R_f=0,35$ ). Утворене масло кристалізували з етеру (200мл) та сушили під вакуумом мембранного насосу (10мм Hg) протягом 3 годин, отримуючи 28г (49,8%) заголовного продукту.

Етап 2: 5-Хлор-3-(дифлуорметил)-1-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід



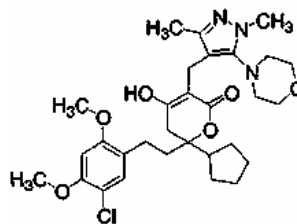
До ДМФ (40,84г, 0,56мол) додавали  $\text{POCl}_3$  (104,4мл, 1,12мол) при  $0^\circ\text{C}$ . Через 30 хвилин, до утвореного реагенту Вілсмейєра додавали 3-(дифлуорметил)-1-метил-1Н-піразол-5-ол з етапу 1 вище (69,1г, 0,46мол) та суміш гріли при  $80^\circ\text{C}$  протягом 16 годин. Тоді реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (400мл) та обробляли розчином калій карбонату (780г) у воді (2л) при  $0^\circ\text{C}$ . Органічний шар відділяли та водний шар екстрагували дихлорметаном ( $3 \times 100\text{мл}$ ). Поєднані органічні екстракти промивали водою (500мл), пропускали через шар силікагелю ( $10 \times 10\text{см}$ ) та випарювали. Залишок кристалізували з етеру (100мл) та гексану (100мл), отримуючи 69г (77%) заголовного продукту.

Етап 3: 3-(Дифлуорметил)-5-(диметиламіно)-1-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід



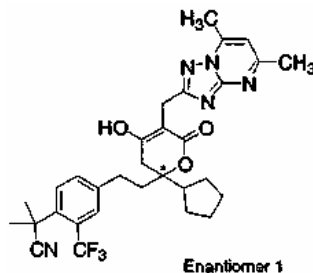
До суміші 5-хлор-3-(дифлуорметил)-1-метил-1Н-піразол-4-карбальдегіду (34г, 0,17мол) та НМРА (50мл) додавали 40% водний розчин диметиламіну (66,3мл). Реакційну суміш перемішували при  $50^\circ\text{C}$  протягом 12 годин, розбавляли водою (1л) та продукт екстрагували дихлорметаном ( $2 \times 100\text{мл}$ ). Поєднані органічні шари сушили натрій сульфат та випарювали. Рідкий залишок очищали хроматографічно на силікагелі, застосовуючи дихлорметан/етилацетат як елюент (1:3,  $R_f=0,25$ ), отримуючи 17,81г (51,6%) заголовного продукту. Отримували задовільний С,Н,М-аналіз.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2,93 (s, 6H), 3,72 (s, 6H), 7,07 (t,  $J=56\text{Гц}$ , 1H), 9,94 (s, 1H). GC-МС розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ : 203,09, знайдено: ( $M^+$ ): 203 m/z.

Приклад В(52): 6-[2-(5-Хлор-2,4-диметоксифеніл)етил]-6-циклопентил-3-[(1,3-диметил-5-морфолін-4-іл-1Н-піразол-4-іл)метил]-4-гідрокси-5,6-дигідро-2Н-піран-2-он



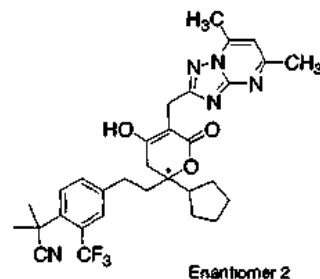
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(15), застосовуючи 1,3-диметил-5-морфолін-4-іл-1Н-піразол-4-карбальдегід замість 2-метил-5-піразин-2-іл-2Н-[1,2,4]триазол-3-карбальдегід дигідрохлорид моногідрату та без триетиламіну. Отриманий вихід на 0,78-ммол шкалі, був 34мг (7%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,18-1,83 (m, 8H), 2,19 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,47 (m, 3H), 2,68 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 3,69-3,81 (m, 14H), 6,38 (s, 1H), 6,94 (s, 1H). PX-МС (XIAT) розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{ClN}_3\text{O}_6$ : 573,26, знайдено: ( $M+H^+$ ): 574,20, 576,20 m/z.

Приклад В(53): Енантіомер 1 2-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-(трифлуорметил)феніл]-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 2-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-(трифлуорметил)феніл]-2-метилпропаннітрилу (338мг, Приклад В(28)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 50% MeOH). (151,32мг, 1,84 хвилин час утримання, 100% е.н.).

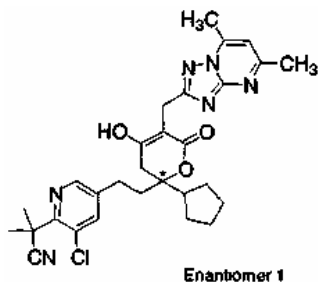
Приклад В(54): Енантіомер 2 2-[4-(2-{2-Циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2чл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл}етил)-2-(трифлуорметил)феніл]-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 2-[4-(2-{2-циклопентил-5-[(5,7-

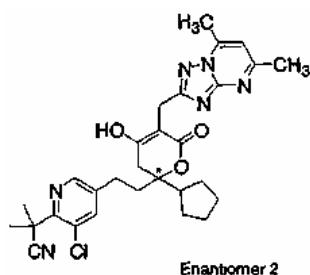
диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)-2-(трифлуорметил)феніл]-2-метилпропаннітрилу (338мг, Приклад В(28)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 50% MeOH). (239,86мг, 4,94 хвилин час утримання, 100% е.н.).

Приклад В(55): Енантіомер 1 2-[3-Хлор-5-(2-[2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)піридин-2-іл]-2-метилпропаннітрил



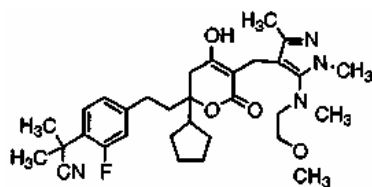
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 2-[3-хлор-5-(2-[2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)піридин-2-іл]-2-метилпропаннітрилу (75мг, Приклад В(39)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 55% MeOH). (11,37мг, 1,93 хвилин час утримання, 91% е.н.).

Приклад В(56): Енантіомер 2 2-[3-Хлор-5-(2-[2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)піридин-2-іл]-2-метилпропаннітрил



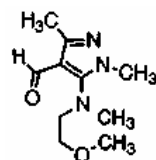
Заголовну сполуку відділяли від рацемічного 2-[3-хлор-5-(2-[2-циклопентил-5-[(5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил)піридин-2-іл]-2-метилпропаннітрилу (75мг, Приклад В(39)), застосовуючи хіральну ВЕРХ (Chiralpak AS-H, 140бар, 55% MeOH). (9,59мг, 4,32 хвилин час утримання, 96% е.н.).

Приклад В(57): 2-(4-[2-[2-Циклопентил-4-гідрокси-5-[(5-[(2-метоксіетил)(метил)аміно]-1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл)-2-метилпропаннітрил



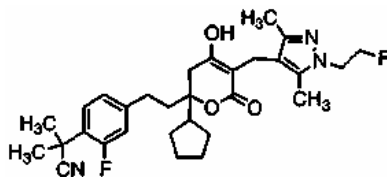
Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(43), причому 5-[(2-метоксіетил)(метил)аміно]-1,3-диметил-1Н-піразол-4-карбальдегід (етап 1, нижче) застосовано замість 1-метил-3-(6-метилпіридин-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегіду та без триетиламіну. Вихід: 132мг (8%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,31-1,70 (m, 14H), 1,90 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,57 (m, 3H), 2,67 (d, J=17,6Гц, 1H), 2,72 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,25 (d, J=5,5Гц, 1H), 3,31 (m, 3H), 3,49 (s, 3H), 6,99 (dd, J=8,2, 1,5Гц, 1H), 7,09 (dd, J=13,1, 1,5Гц, 1H), 7,35 (t, J=8,4Гц, 1H), 10,67 (s, 1H). РХ-МС (ХІАТ) розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>:566,71, знайдено: (M+H<sup>+</sup>): 567,40 m/z.

Етап 1: 5-[(2-Метоксіетил)(метил)аміно]-1,3-диметил-1Н-піразол-4-карбальдегід



Суміш 2-(метоксіетил)метиламіну (32,93г, 40мл, 0,37мол), 5-хлор-1,3-диметил-1Н-піразол-4-карбальдегід (етап 2 прикладу В(45)) (29,28г, 0,185мол), НМРА (25мл) та води (25мл) гріли при 120-125°C протягом 17 годин. Реакційну суміш виливали у воду (500мл) та утворену суміш підлужували калій карбонатом. Суміш екстрагували етилацетатом (5×100мл). Поєднані органічні екстракти промивали двічі водою, сушили натрій сульфат, фільтрували та розчинник видаляли під вакуумом. Залишок очищали хроматографічно на силікагелі, застосовуючи суміш гексан/етилацетат як елюент, отримуючи 35,35г (90%) заголовного продукту. <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,27 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 9,82 (s, 1H). GC-МС (ІЕРАТ) розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 211,13, знайдено: (M+H<sup>+</sup>): 212,1 m/z.

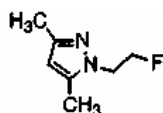
Приклад В(58): 2-[4-[2-[2-Циклопентил-5-[(1-(2-флуоретил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл)метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2Н-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл]-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(43), причому 1-(2-флуоретил)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-карбальдегід (Етап 2, нижче) застосовано замість 1-метил-3-(6-

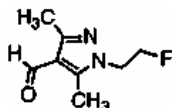
метилпіридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбальдегіду та без триетиламіну. Продукт очищали хроматографією на силікагелі на системі Biotage. Вихід: 843мг (59%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,30-1,62 (m, 8H), 1,70 (s, 6H), 1,84 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,54 (m, 3H), 2,68 (d,  $J=19,8\text{Гц}$ , 1H), 3,14 (d,  $J=14,3\text{Гц}$ , 1H), 3,23 (d,  $J=14,3\text{Гц}$ , 1H), 4,15 (d,  $J=27,4\text{Гц}$ , 2H), 4,61 (d,  $J=47,3\text{Гц}$ , 2H), 6,94 (d,  $J=8,0\text{Гц}$ , 1H), 7,05 (d,  $J=11,5\text{Гц}$ , 1H), 7,34 (t,  $J=8,0\text{Гц}$ , 1H), 10,67 (s, 1H). PX-МС (XIAT) розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ : 525,28, знайдено: ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 526,30 m/z.

Етап 1: 1-(2-Флуоретил)-3,5-диметил-1H-піразол



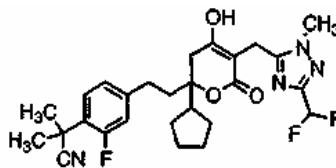
До суспензії натрій гідриду (1,37мол, (60% у масл) у ДМФ (350мл) додавали 3,5-диметил-1H-піразол (120г, 1,25мол). Після цього реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі та обробляли 1-бром-2-флуоретаном (175г, 1,37мол) у ДМФ (200мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, розбавляли водою (2л) та продукт екстрагували етилацетатом (3×300мл). Поєднані органічні екстракти промивали водою (1л), сушили натрій сульфат та випарювали. Рідкий залишок (120г) хроматографували на установці "Biotage" з силікагелем, застосовуючи етилацетат/гексан (1:5) як елюент ( $R_f=0,3$ ), отримуючи 88г (49,7%) заголовного продукту.

Етап 2: 1-(2-Флуоретил)-3,5-диметил-1H-піразол-4-карбальдегід



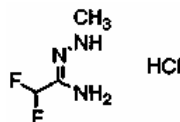
До ДМФ (56г, 0,75мол) додавали  $\text{POCl}_3$  (74,55мл, 0,8мол) при  $0^\circ\text{C}$ . Через 30 хвилин до утвореного реагенту Вілсмайєра додавали 1-(2-флуоретил)-3,5-диметил-1H-піразол (88г, 0,62мол) та реакційну суміш гріли протягом 16 годин при  $80^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (400мл) та обробляли калій карбонатом (600г) у воді (2л) при  $0^\circ\text{C}$ . Органічний шар відділяли, пропускали через силікагель (10×10см) та випарювали. Рідкий залишок кристалізували з суміші гексану (100мл) та етеру (200мл), відділяли фільтруванням та сушили під вакуумом, застосовуючи масляний насос, отримуючи 26,3г (24,9%) заголовного продукту. Отримували задовільний С,Н,М-аналіз.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2,33 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 4,36 (dt,  $J=28\text{Гц}$ ,  $J=5\text{Гц}$ , 2H), 4,74 (dt,  $J=44\text{Гц}$ ,  $J=5\text{Гц}$ , 2H), 9,85 (s, 1H). GC-МС розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$ : 170,09, знайдено: ( $\text{M}^+$ ): 170 m/z.

Приклад В(59): 2-{4-[2-(2-Циклопентил-5-[[3-(дифлуорметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-іл]метил]-4-гідрокси-6-оксо-3,6-дигідро-2H-піран-2-іл)етил]-2-флуорфеніл}-2-метилпропаннітрил



Заголовну сполуку отримували аналогічно прикладу В(43), причому 3-(дифлуорметил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-карбальдегід (Етап 3, нижче) застосовано замість 1-метил-3-(6-метилпіридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-карбальдегіду та без триетиламіну. Продукт очищали хроматографією на силікагелі на системі Biotage. Вихід: 335мг (24%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1,30-1,70 (m, 14H), 1,91 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,70 (t,  $J=28\text{Гц}$ , 1H), 6,99-7,08 (m, 2H), 7,33 (t,  $J=8,3\text{Гц}$ , 1H). PX-МС (XIAT) розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ : 516,23, знайдено: ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 517,30 m/z.

Етап 1: 2,2-Дифлуор-N'-метилетангідразонамід гідрохлорид

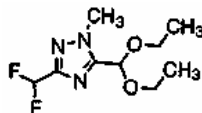


Струм сухого аміаку пропускали через розчин дифлуорацетилхлориду (157г, 1,37мол) в етері (1,7л), охолоджену до  $-5^\circ\text{C}$  для отримання лужного середовища. Реакційну суміш тоді фільтрували через 4-см силікагелевого шару, елюючи етером (~2,5л). Етер випарювали, отримуючи 111,4г (85,5%) 2,2-дифлуорацетамід як кристалічний твердий продукт. 2,2-дифлуорацетамід (111,4г, 1,172мол) змішували при охолодженні льодом з фосфор пентоксидом (183г, 1,289мол) у колбі на 2л. Колбу було опоряджено зворотним холодильником та її гріли до  $195^\circ\text{C}$  у масляній бані, застосовуючи пастку, охолоджувану сумішшю сухий лід/ацетон, отримуючи 82,8г (1,075мол, 91,7%) 2,2-дифлуорацетонітрил. Утворений 2,2-дифлуорацетонітрил охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  та додавали до розчину метанолу (44,5мл, 1,1мол) в етері (400мл), охолоджену до  $-78^\circ\text{C}$ . Суміш повільно додавали при перемішуванні до розчину  $\text{HCl}$  (1,183мол) в етері, охолоджену сухим льодом/ацетоном та суміш тримали при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 2 годин, тоді при  $-20^\circ\text{C}$  протягом 24 годин та після при  $0^\circ\text{C}$  протягом 24 годин. Осаджені кристали розділяли фільтруванням, промивали етером (2×500мл) та сушили під вакуумом, отримуючи 93,5г (59,8%) метил 2,2-дифлуоретанімідоат гідрохлориду. Метилгідразин (34,5мл, 0,649мол) додавали в атмосфері аргону до розчину метил 2,2-дифлуоретанімідоат гідрохлориду (93,5г, 0,6425мол) у метанолі (300мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 діб. Реакційну суміш тоді розбавляли етилацетатом, спричинюючи часткову кристалізацію гідрохлориду. Кристали (12г) розділяли фільтруванням та матковий розчин випарювали, отримуючи додаткові кількості продукту. Поєднаний вихід сирого

261

2,2-дифлуор-N'-метилетангідразонамід гідрохлориду був 104,9г (0,6208мол, 96,6% виходу). Сполуку було знайдено: з чистотою 83% за РХ/МС та її застосовували без очищення.

Етап 2: 5-(Діетоксиметил)-3-(дифлуорметил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол



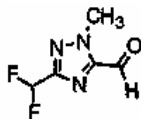
Розчин діетоксіацетонітрилу (75г, 0,579мол) у метанолі (210мл) додавали при кімнатній температурі до розчину натрій метоксиду (28,3г, 0,522мол) у метанолі (450мл). Суміш перемішували протягом ночі та тоді метанол випарювали. Залишок розбавляли дихлорметаном (200мл) та водою (300мл). Органічний шар відділяли та водний екстрагували дихлорметаном (2×150мл). Поєднаний органічний шар сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випарювали, отримуючи 83г сирого метил 2,2-діетоксіацетимідат (~90% виходу). Розчин метил 2,2-діетоксіацетимідат, отриманого вище (0,6208мол, 125,1г 80% чистоти) у метанолі (300мл) додавали до розчину 2,2-дифлуор-N'-метилетангідразонамід гідрохлориду (0,6208мол, отриманого з етапу 1) у метанолі (700мл). Безводний натрій ацетат (61,1г, 0,745мол) додавали та суміш перемішували при 30°C протягом 3 діб. Реакційну суміш тоді випарювали та залишок хроматографували (етилацетат/гексан 1:4→1:1) на силікагелевій колонці, а потім переганяли під

88909

262

вакуумом, отримуючи 47,6г (32,6%) 5-(діетоксиметил)-3-(дифлуорметил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазолу.

Етап 3: 3-(Дифлуорметил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегід



Воду (190мл) додавали до 5-(діетоксиметил)-3-(дифлуорметил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазолу (47,6г, 0,2024мол, з етапу 2) та суміш дегазували. Тоді концентровану  $\text{HCl}$  (73мл, 0,81мол, 11,1М) додавали та суміш перемішували при 55-60°C протягом 24 годин. Після цього реакційну суміш випарювали та залишок повторювано (8-10 разів) випарювали з ТГФ до повного видалення води та  $\text{HCl}$ . Кінцевий залишок переганяли під вакуумом, отримуючи сирий заголовний продукт (точк. кип. 46-50°C при 0,04мм  $\text{Hg}$ ), що містить, згідно з РХ-МС, 7% of димеризованого побічного продукту. Наступна очистка на силікагелі (етилацетат/гексан 1:3) дала 18,37г (56,3%) 3-(дифлуорметил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-карбальдегіду. Отримували задовільний  $\text{C}_5\text{H}_5\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ -аналіз.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,25 (s, 3H), 6,74 (t,  $J=56\text{Гц}$ , 1H), 10,01 (s, 1H). РХ/МС (ІЕРАТ) розраховано для  $\text{C}_5\text{H}_5\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ : 161,04, знайдено: ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 162,1; ( $\text{M}+18+\text{H}^+$ ): 180,1 m/z.

В описі до патенту на винахід графічні зображення та текст подаються в редакції заявника

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко

Підписне

Тираж 28 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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