



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71667 (13) C2

(51) 7 C07D401/14,401/12,213/73,  
A61K31/506,A61P7/02,  
C07D409/14,401/06,409/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

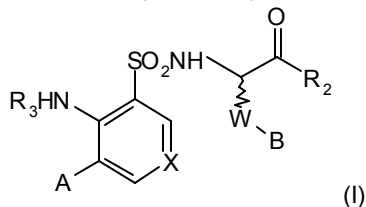
## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) N-(ГЕТЕРОЦИКЛІЛ)БЕНЗОЛ- АБО -ПІРИДИНСУЛЬФОНАМІДИ ЯК АНТИТРОМБОТИЧНІ ТА АНТИ-КОАГУЛЯЦІЙНІ ЗАСОБИ

1

2

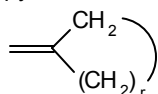
- (21) 2002097272  
(22) 22.03.2001  
(24) 15.12.2004  
(86) PCT/FR01/00861, 22.03.2001  
(31) 00/03724  
(32) 23.03.2000  
(33) FR  
(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.  
(72) Альтанбюргер Жан-Мішель, FR, Кремер Жерар, FR, Лассаль Жільбер, FR, Матругі Мостафа, FR  
(73) САНОФІ-СЕНТЕЛЯБО, FR  
(56) FR 2756285, 29.05.29  
FR 2771094, 21.05.99  
(57) 1. Сполуки формули (I):



в яких:

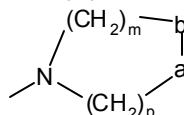
X являє собою групу  $=CR_4$  або атом нітрогену,  
W являє собою групи  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-CH_2-C\equiv C-$  (потрійний зв'язок) або  $-CH_2-CH=CH-$  (подвійний зв'язок у цис- або транс-конфігурації),  
 $R_2$  являє собою:

піперидил, який, як варіант, заміщений:  
одною або двома групами, вибраними з гідрокси-лу,  $(C_1-C_4)$ алкілу, гідроксі $(C_1-C_4)$ алкілу,  $(C_1-C_4)$ -алкокси $(C_1-C_4)$ алкілу,  $(C_1-C_4)$ алкоксилу,  $(C_1-C_4)$ алкілтіогрупи, монофлуорметилу, дифлуорметилу, трифлуорметилу та  $(C_3-C_6)$ циклоалкілу, групою  $=C_2YZ$  [Y та Z вибрані, незалежно один від одного, з атомів гідрогену, атомів галогену та  $(C_1-C_4)$ алкілів (як варіант заміщених 1-3 атомами галогену)],  
групою:

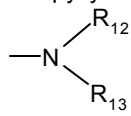


(r=1-3) або  
спіро $[(C_3-C_6)$ циклоалкановою] групою,  
або 1,2,3,6-тетрагідропіридил, як варіант, заміщений  $(C_1-C_4)$ алкілом (цей  $(C_1-C_4)$ алкіл, як варіант,

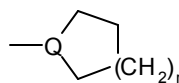
заміщений 1-3 атомами галогену) або  $(C_3-C_6)$ циклоалкілом,  
або гексагідро-1H-азепініл, як варіант, заміщений у позиції 4 трифлуорметилом або дифлуорметиле-новою групою,  
або гептагідроазоцин-1-іл,  
або октагідро-1H-азонін-1-іл,  
або групу



(a-b являє собою групу  $-CONR'$ , m=1-2, p=1-2, а R' - атом гідрогену або  $(C_1-C_4)$ алкіл),  
або групу



в якій  $R_{12}$  являє собою  $(C_1-C_4)$ алкіл, карбокси $(C_1-C_4)$ алкіл або  $(C_1-C_4)$ алкоксикарбоніл $(C_1-C_4)$ -алкіл, а  $R_{13}$  -  $(C_1-C_4)$ алкоксил або  $(C_1-C_4)$ алкіл, або  $R_{12}$  являє собою  $(C_1-C_4)$ алкіл або групу  $-CH_2CF_3$ , а  $R_{13}$  являє собою групу



(Q - атом карбону або атом нітрогену, а r=1-3),  
або піперазиніл, як варіант, заміщений  $(C_1-C_4)$ алкілом або  $(C_1-C_4)$ -алкілсульфонілом,  
або морфолініл,  
 $R_4$  являє собою атом галогену  
або атом гідрогену,  
 $R_3$  являє собою  $(C_1-C_5)$ алкіл  
або групу  $-COR_1$ , де  $R_1$  - атом гідрогену або  $(C_1-C_4)$ алкіл,  $-(CH_2)_nOCH_3$ ,  $-CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_nCF_3$  або  $-(CH_2)_nOH$  (n=1-4),  
або групу  $-SO_2R_5$ ,  
або групу  $-CONHR_5$ ,  
або групу  $-SO_2N(R_5)_2$ , в якій  $R_5$  -  $(C_1-C_4)$ алкіл,  
А являє собою  
феніл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з

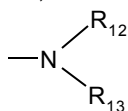
C2  
(13)

71667  
(11)

UA  
(19)

атома галогену та груп: (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксил, трифлуорметил, трифлуорметоксил, -CH<sub>2</sub>OR<sub>10</sub>, -CH<sub>2</sub>OCOR<sub>10</sub>, -CH<sub>2</sub>OCOR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, нітрогрупа, -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -NHCOR<sub>10</sub> та -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>10</sub>, де R<sub>10</sub> та R<sub>11</sub> являють собою, незалежно один від одного, атом гідрогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, а q=0-6, або гетероцикліл, вибраний з піридилу, тієнілу, фурилу, піримідинілу та тіазолілу, де вказані групи можливо є заміщеними аналогічно вищезазначеному фенілу, або (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл, а В являє собою піридил, як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, гідроксилу або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, або амінопіразиніл, або амінопіридазиніл, або піримідиніл, як варіант, заміщений аміногрупою, або піперидил, або амінопіридил, як варіант, заміщений на піридині (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу або атомом галогену, аміногрупа може також бути заміщеною (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, або амінофеніл, де аміногрупа може бути заміщеною (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, а феніл може бути заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом або атомом галогену, у формі рацематів чи чистих енантіомерів або суміші енантіомерів, чи альтернативно у формі кислот або вільних основ чи адитивних солей фармацевтично прийнятних кислот.

2. Сполуки за п. 1, які **відрізняються** тим, що: X, W, R<sub>4</sub>, A та B визначено за п. 1, R<sub>2</sub> являє собою піперидил, який, як варіант, заміщений: одною або двома групами, вибраними з гідроксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіогрупи, монофлуорметилу, дифлуорметилу, трифлуорметилу та (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілу, групою =C<sub>1</sub>YZ [Y та Z вибрані, незалежно один від одного, з атомів гідрогену, атомів галогену та (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілів (як варіант заміщених 1-3 атомами галогену)], або 1,2,3,6-тетрагідропіридил, як варіант, заміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом (цей (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, як варіант, заміщений 1-3 атомами галогену), або (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл, або гексагідро-1Н-азепініл, як варіант, заміщений у позиції 4 трифлуорметилом або дифлуорметилевою групою,



або групу в якій

R<sub>12</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, карбоксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбоніл(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, а R<sub>13</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксил або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, або піперазиніл, як варіант, заміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілсульфоніл, або морфолініл, R<sub>3</sub> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл,

або групу -COR<sub>1</sub>, в якій R<sub>1</sub> - атом гідрогену або групи (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>O(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> або -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH (n=1-4),

у формі рацематів чи чистих енантіомерів або суміші енантіомерів, чи альтернативно у формі кислот або вільних основ чи адитивних солей фармацевтично прийнятних кислот.

3. Сполуки за будь-яким з пп. 1 та 2, які **відрізняються** тим, що:

X, R<sub>4</sub> та B визначено за п. 1,

W являє собою групи -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- або -CH<sub>2</sub>-CH=CH- (подвійний зв'язок у цис- або транс-конфігурації), R<sub>2</sub> являє собою

піперидил, який, як варіант, заміщений:

одною або двома групами, вибраними з гідроксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксі(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіогрупи, монофлуорметилу, дифлуорметилу та трифлуорметилу,

групою =C<sub>1</sub>YZ [Y та Z вибрані, незалежно один від одного, з атомів гідрогену, атомів галогену та (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілів (як варіант заміщених 1-3 атомами галогену)],

або 1,2,3,6-тетрагідропіридил, як варіант, заміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом (цей (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, як варіант, заміщений 1-3 атомами галогену),

або гексагідро-1Н-азепініл,

або піперазиніл, як варіант, заміщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілсульфонілом,

або морфолініл,

R<sub>3</sub> являє собою групу -COR<sub>1</sub>, в якій R<sub>1</sub> - групи (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCH<sub>3</sub> або -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> (n=1-4), A являє собою

феніл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з

атома галогену та

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу та (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу,

або гетероцикліл, вибраний з піридилу та тієнілу,

або (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл,

у формі рацематів чи чистих енантіомерів або суміші енантіомерів, чи альтернативно у формі кислот або вільних основ, чи адитивних солей фармацевтично прийнятних кислот.

4. Сполуки згідно за будь-яким з пп. 1-3, які **відрізняються** тим, що вибрані з групи, до складу якої входять:

N-[2-[[[(1S)-4-(5-аміно-3-метилпірид-2-ил)-1-[[4-(дифлуорметиле)]піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-ілфеніл]пропанамід,

N-[2-[[[(1S)-4-(6-аміно-4-етилпірид-3-ил)-1-[[4-(дифлуорметиле)]піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-циклопентилфеніл]ацетамід,

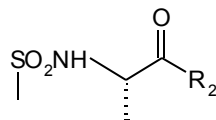
N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-(дифлуорметиле)]піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-3'-флуор[1,1'-дифеніл]-2-іл]пропанамід,

N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопіридин-2-ил)-1-[[4-(дифлуорметиле)]піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-3'-флуор[1,1'-дифеніл]-2-іл]ацетамід,

N-[2-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-етилпіперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-ілфеніл]пропанамід,

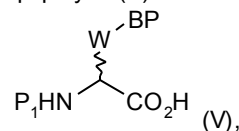
N-[2-[[[(1S)-4-(6-амінопірид-3-ил)-1-піперид-1-ил-карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-циклопентилфеніл]пропанамід,  
 N-[2-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-(дифлуорметилен)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-циклопентилфеніл]пропанамід,  
 N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-(дифлуорметилен)піперид-1-ил]]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл][1,1'-дифеніл]-2-іл]ацетамід,  
 N-[2-[[[(1S)-4-(6-амінопірид-3-ил)-1-[[4-(дифлуорметилен)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-ілфеніл]ацетамід,  
 N-[2-[[[(1S)-4-(6-аміно-4-метилпірид-3-ил)-1-[[4-(дифлуорметилен)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-ілфеніл]пропанамід,  
 N-[2-[[[(1S)-4-(6-амінопірид-3-ил)-1-[[4-(дифлуорметилен)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-циклопентилфеніл]ацетамід,  
 N-[2-[[[(1S)-4-(амінопірид-3-ил)-1-[[4-(трифлуорметил)-1,2,3,6-тетрагідропірид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-ілфеніл]пропанамід,  
 N-[2-[[[(1S)-4-(6-амінопірид-3-ил)-1-[[4-(дифлуорметилен)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-циклопентилфеніл]пропанамід,  
 N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-(дифлуорметилен)піперид-1-ил]]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл][1,1'-дифеніл]-2-іл]пропанамід,  
 N-[2-[[[(1S)-4-(6-аміно-4-метилпірид-3-ил)-1-[[4-(дифлуорметилен)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-циклопентилфеніл]пропанамід,  
 N-[3-[[[(1S)-4-(6-амінопірид-3-ил)-1-[[4-(дифлуорметилен)піперид-1-ил]]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-3'-флуор[1,1'-дифеніл]-2-іл]пропанамід,  
 N-[2-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-метилпіперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-ілфеніл]ацетамід,  
 N-[2-[[[(1S)-4-(6-амінопірид-3-ил)-1-[[4-етилпіперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-ілфеніл]пропанамід,  
 N-[2-[[[(1S)-4-(6-амінопірид-3-ил)-1-[[4-метилпіперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-циклопентилфеніл]ацетамід,  
 N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-метилпіперид-1-ил]]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-3'-метил[1,1'-дифеніл]-2-іл]ацетамід,  
 N-[3-[[[(1S)-4-(6-аміно-4-метоксипірид-3-ил)-1-[[4-(дифлуорметилен)піперид-1-ил]]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл][1,1'-дифеніл]-2-іл]пропанамід,  
 N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-метилпіперид-1-ил]]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-3'-метил[1,1'-дифеніл]-2-іл]пропанамід,

N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-метилпіперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-3'-флуор[1,1'-дифеніл]-2-іл]ацетамід,  
 N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-метилпіперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-3'-метокси[1,1'-дифеніл]-2-іл]пропанамід,  
 N-[[[(1S)-4-(5-аміно-2-піридил)-1-[[4-(дифлуорметилен)-1-піперидил]карбоніл]бутил]-2-(форміламіно)-3'-метил[1,1'-дифеніл]-3-сульфонамід,  
 N-[3-[[[(1S,3Z)-4-(5-аміно-2-піридил)-1-[[4-(дифлуорметилен)-1-піперидил]карбоніл]-3-бутеніл]аміно]сульфоніл][1,1'-дифеніл]-2-іл]ацетамід,  
 N-[3-[[[(1S,3Z)-4-(5-аміно-2-піридил)-1-[[4-метил-1-піперидил]карбоніл]-3-бутеніл]аміно]сульфоніл]-[1,1'-дифеніл]-2-іл]ацетамід,  
 у формі рацематів чи чистих енантіомерів або суміші енантіомерів, чи альтернативно у формі кислот або вільних основ чи адитивних солей фармацевтично прийнятних кислот.  
 5. Сполуки за будь-яким з пп. 1-4, які **відрізняються** тим, що кращою конфігурацією центральної амінокислотної частини



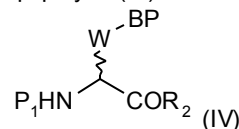
є (S).

6. Спосіб отримання сполук формули (I) за п. 1, в яких X являє собою групу  $=CR_4$ , в якій  $R_4$  визначено за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (V)

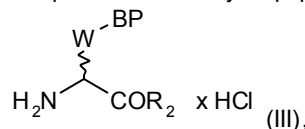


в якій  $P_1$  - захисна група для аміно-функціональної групи, В та W визначено за п. 1, а Р - захисна група або атом гідрогену, піддають реакції, на етапі (i), зі сполукою формули (VI)

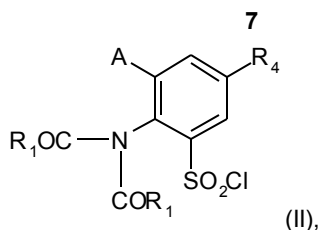
$R_2H$  (VI),  
 в якій  $R_2$  визначено за п. 1, з отриманням сполуки формули (IV)



яку далі обробляють гідрогенхлоридом на етапі (ii), з отриманням сполуки формули (III)

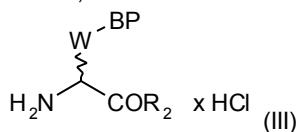


яку на етапі (iii) конденсують зі сполукою формули (II)

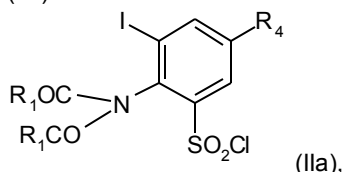


в якій  $R_1$ ,  $R_4$  та  $A$  визначено за п. 1, а потім, на етапі (iv), піддають гідрогенолізу, коли це потрібно, з отриманням сполуки формули (I), в якій  $R_4$  - атом гідрогену.

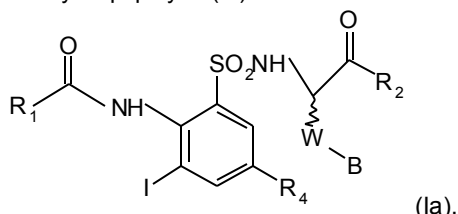
7. Спосіб отримання сполук формули (I) за п. 1, в яких  $X$  являє собою групу  $=CR_4$ , в якій  $R_4$  визначено за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (III), яку отримано на етапі (ii) способу за п. 6 та, в якій  $P$  являє собою атом гідрогену



піддають реакції, на етапі (i), зі сполукою формули (IIa)



в якій  $R_4$  та  $R_1$  визначено за п. 1, з отриманням сполуки формули (Ia)



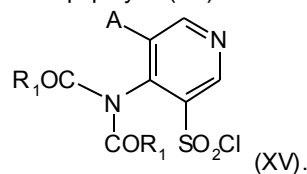
яку сполучають зі сполукою формули (VII)

$A-Sn(R_5)_3$  (VII),

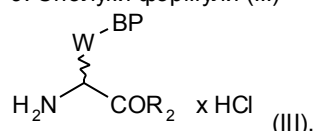
в якій  $A$  визначено за п. 1, а  $R_5$  -  $(C_1-C_4)$ алкіл, а потім, на етапі (iii), піддають гідрогенолізу, коли це

потрібно, з отриманням сполуки формули (I), в якій  $R_4$  - атом гідрогену.

8. Спосіб отримання сполук формули (I) за п. 1, в яких  $X$  являє собою атом нітрогену, який **відрізняється** тим, що сполуку формули (III) піддають сполученню, як визначено за п. 6 або за п. 7, зі сполукою формули (XV)

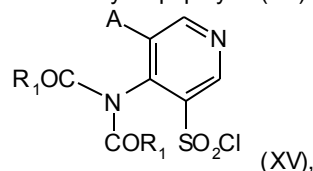


9. Сполуки формули (III)



в яких  $B$  та  $R_2$  визначено за п. 1, а  $P$  - захисна група для аміно-функціональної групи або атом гідрогену, які є корисними як інтермедіати у синтезі сполук формули (I) за п. 1.

10. Сполуки формули (XV)



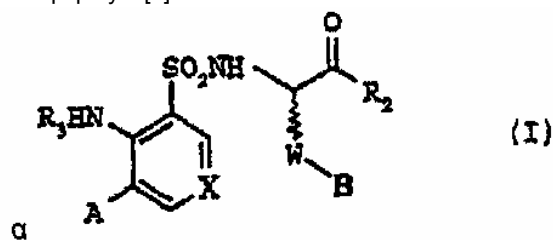
в яких  $A$  та  $R_1$  визначено за п. 1, які є корисними як інтермедіати у синтезі сполук формули (I) за п. 1.

11. Медичний продукт, який **відрізняється** тим, що містить щонайменше одну сполуку за будь-яким з пп. 1-5.

12. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить щонайменше одну сполуку за будь-яким з пп. 1-5, а також щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

Представлений винахід стосується похідних N-(гетероциклт)бензол- або -піридинсульфонамідів, їх отримання та їх терапевтичного застосування.

Сполуки представленого винаходу відповідають формулі [1]:



а

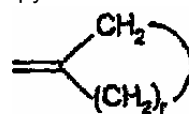
в якій:

$X$  представляє групу  $=CR_4$  - або атом нітрогену,  $W$  представляє групи  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-CH_2-$ ,  $C\equiv C-$  (потрійний зв'язок) або  $-CH_2-CH=CH-$  (подвійний зв'язок у цис- або транс-конфігурації),

$R_2$  представляє:

піперидил, який, як варіант, заміщений:

одною або двома групами, вибраними з гідроксилу,  $(C_1-C_4)$ алкілу, пирокси $(C_1-C_4)$ алкілу,  $(C_1-C_4)$ -алкокси $(C_1-C_4)$ алкілу,  $(C_1-C_4)$ алкоксилу,  $(C_1-C_4)$ алкілтіогрупи, монофлуорметилу, дифлуорметилу, трифлуорметилу та  $(C_3-C_6)$ циклоалкілу, групою  $=CYZ$  [ $Y$  та  $Z$  вибрані, незалежно один від одного, з атомів гідрогену, атомів галогену та  $(C_1-C_4)$ алкілів (як варіант заміщених 1-3 атомами галогену)], групою:



( $r=1-3$ ) або

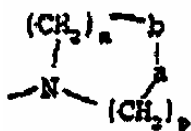
спіро  $[(C_3-C_6)$ циклоалкановою] групою,

або 1,2,3,6-тетрагідропіридил, як варіант, за-

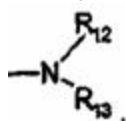
міщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом (цей (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, як варіант, заміщений 1-3 атомами галогену) або (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілом,

або гексагідро-1H-азепініл, як варіант, заміщений у позиції 4 трифлуорметилом або дифлуорметиловою групою,

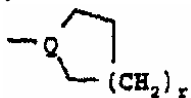
або гептагідроазоцин-1-іл,  
або октагідро-1H-азонін-1-іл,  
або група



(a-b представляє групу -CONR', m=1-2, p=1-2, а R' - атом гідрогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл),  
або група



в якій R<sub>12</sub> представляє (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, карбокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алксикарбоніл(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, а R<sub>13</sub> представляє (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксил або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, або R<sub>12</sub> представляє (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкіл або групу -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, а R<sub>13</sub> представляє групу



(q представляє атом карбону або атом нітрогену, а q=1-3),

або піперазиніл, як варіант, заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкілсульфонілом,

або морфолініл,  
R<sub>4</sub> представляє атом галогену,  
або атом гідрогену,  
R<sub>3</sub> представляє

(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл,  
або групу -COR<sub>1</sub> де R<sub>1</sub> представляє атом гідрогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>O(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> або -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH (n=1-4),

або групу -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>,  
або групу -CONHR<sub>5</sub>,  
або групу -SO<sub>2</sub>N(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, в якій R<sub>5</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл,  
A представляє

феніл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з атому галогену та

груп (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксил, трифлуорметил, трифлуорметоксил, -CH<sub>2</sub>OR<sub>10</sub>, -CH<sub>2</sub>OCOR<sub>10</sub>, CH<sub>2</sub>OCONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, нітрогрупа, -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -NHCOR<sub>10</sub> та -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OR<sub>10</sub>, де R<sub>10</sub> та R<sub>11</sub> представляють, незалежно один від одного, атом гідрогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, а q=0-6,

або гетероцикліл, вибраний з піридилу, тієнілу, фурилу, піримідинілу та тіазолілу, де вказані групи можливо заміщені аналогічно вище зазначеному фенілу,

або (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл,  
а B представляє

піридил, як варіант, заміщений 1 або 2 замісниками, вибраними з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, гідроксилу та

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу,

або амінопіразиніл,

або амінопіридазиніл,

або піримідиніл, як варіант, заміщений аміногрупою,

або піперидил

або амінопіридил, як варіант, заміщений на піридині (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу або атомом галогену, аміногрупа може також бути заміщеною (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом,

або амінофеніл, де аміногрупа може бути заміщеною (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом а феніл може бути заміщеним (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом або атомом галогену.

У контексті винаходу, терміни нижче мають наступні значення:

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл - лінійний чи розгалужений, насичений вуглеводневий ланцюг, що містить 1-4 атоми карбону,

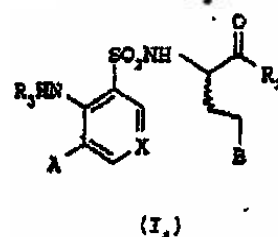
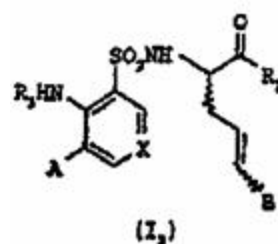
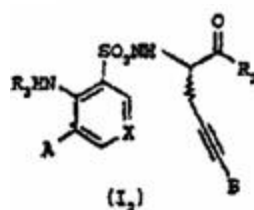
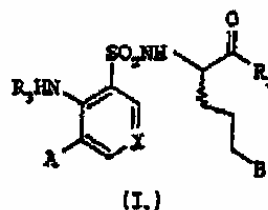
(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)циклоалкіл - циклічний вуглеводневий ланцюг, що містить від x до y атомів карбону,

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксил - оксигеновий радикал, заміщений визначеним вище (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом,

атом галогену - атом хлору, бром, йоду або фтору.

У контексті винаходу атомами галогену є переважно хлор, флуор та бром.

Залежно від природи групи W сполуки формули (I) згідно з винаходом можуть бути представлені нижченаведеними формулами (I<sub>1</sub>), (I<sub>2</sub>), (I<sub>3</sub>) та (I<sub>4</sub>):



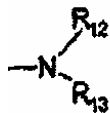
Сполуками, що є кращими згідно з винаходом, є сполуки формули [I], в яких:

X, W, R<sub>4</sub>, Ата В визначено вище,  
R<sub>2</sub> представляє  
піперидил, який, як варіант, заміщений:  
одною або двома групами, вибраними з гідро-  
ксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>)алкілтіогрупи, монофлуорметилу, дифлуорме-  
тилу, трифлуорметилу та (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілу,  
групою =C<sub>2</sub>Y [Y та Z вибрані, незалежно один  
від одного, з атомів гідрогену, атомів галогену та  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілів (як варіант заміщених 1-3 атомами  
галогену)],

або 1,2,3,6-тетрагідропіридил, як варіант, за-  
міщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом (цей (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, як варі-  
ант, заміщений 1-3 атомами галогену), або (C<sub>3</sub>-  
C<sub>6</sub>)циклоалкіл,

або гексагідро-1Н-азепініл, як варіант, заміще-  
ний у позиції 4 трифлуорметилу або дифлуорме-  
тиленовою групою,

або група



в якій

R<sub>12</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, карбокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбоніл(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, а R<sub>13</sub> - (C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>)алкоксил або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл,

або піперазиніл, як варіант, заміщений (C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>)алкілом або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілсульфоніл,

або морфолініл,

R<sub>3</sub> представляє

(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл,

або група -COR<sub>1</sub> в якій R<sub>1</sub> - атом гідрогену або  
групи (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCH<sub>3</sub>,  
CH<sub>2</sub>O(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>n</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> або -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH  
(n=1-4).

Серед кращих визначених вище сполук, спо-  
луками, що є особливо кращими, є сполуки фор-  
мули [I], в яких:

X, R<sub>4</sub> та В визначено вище,

W представляє групи -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> або -CH<sub>2</sub>-  
CH=CH- (подвійний зв'язок у цис- або транс-  
конфігурації),

R<sub>2</sub> представляє

піперидил, який, як варіант, заміщений:

одною або двома групами, вибраними з гідро-  
ксилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>)алкілтіогрупи, монофлуорметилу, дифлуорме-  
тилу та трифлуорметилу,

групою =C<sub>2</sub>Y [Y та Z вибрані, незалежно один  
від одного, з атомів гідрогену, атомів галогену та  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілів (як варіант заміщених 1-3 атомами  
галогену)],

або 1,2,3,6-тетрагідропіридил, як варіант, за-  
міщений (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом (цей (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, як варі-  
ант, заміщений 1-3 атомами галогену),

або гексагідро-1Н-азепініл,

або піперазиніл, як варіант, заміщений (C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>)алкілсульфонілом,

або морфолініл,

R<sub>3</sub> представляє групи -COR<sub>1</sub>, в якій R<sub>1</sub> - групи  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCH<sub>3</sub> або -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> (n=1-4),

A представляє

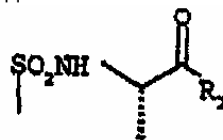
феніл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками,

вибраними з атому галогену та (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу та  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу,

або гетероцикліл, вибраний з піридилу та тіе-  
нілу,

або (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл.

Кращою конфігурацією центральної амінокис-  
лотної частини сполук згідно з представленим ви-  
находом:



є [S].

Сполуки формули [I] згідно з винаходом мо-  
жуть існувати у формі рацематів або чистих енан-  
тіомерів або суміші енантіомерів. Вони можуть  
також існувати у формі вільних кислот або основ,  
або адитивних солей з фармацевтично прийнят-  
ними кислотами, наприклад, у формі гідрохлориду  
або метансульфонату.

Можна згадати зокрема наступні сполуки, у  
формі рацематів або чистих енантіомерів або су-  
міші енантіомерів, або альтернативно у формі ві-  
льних кислот або основ, гідрохлориду або будь-  
якої іншої фармацевтично прийнятної солі, які  
представляють частину винаходу:

N-[2-[[[(1S)-4-(5-аміно-3-метилпіридил-2-ил)-1-[[4-  
(дифлуорметил)піперид-1-  
ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-  
ілфеніл]пропанамід,

N-[2-[[[(1S)-4-(6-аміно-4-етилпіридил-3-ил)-1-[[4-  
(дифлуорметил)піперид-1-  
ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-  
циклопентилфеніл]ацетамід,

N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопіридил-2-ил)-1-[[4-  
(дифлуорметил)піперид-1-  
ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-3'-флуор[1,1'-  
дифеніл]-2-іл]-пропанамід,

N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопіридил-2-ил)-1-[[4-  
(дифлуорметил)піперид-1-  
ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-3'-флуор[1,1'-  
дифеніл]-2-іл]-ацетамід,

N-[2-[[[(1S)-4-(5-амінопіридил-2-ил)-1-[[4-  
етилпіридил-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-  
6-тієн-2-ілфеніл]пропанамід,

N-[2-[[[(1S)-4-(6-амінопіридил-3-ил)-1-піперид-1-  
ил-карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-  
циклопентилфеніл]пропанамід,

N-[2-[[[(1S)-4-(5-амінопіридил-2-ил)-1-[[4-  
(дифлуорметил)піперид-1-  
ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-  
циклопентилфеніл]пропанамід,

N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопіридил-2-ил)-1-[[4-  
(дифлуорметил)піперид-1-  
ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл][1,1'-дифеніл]-  
2-іл]-ацетамід,

N-[2-[[[(1S)-4-(6-амінопіридил-3-ил)-1-[[4-  
(дифлуорметил)піперид-1-  
ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-іл-  
феніл]ацетамід,

N-[2-[[[(1S)-4-(6-аміно-4-метилпіридил-3-ил)-1-[[4-  
(дифлуорметил)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]-  
аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-ілфеніл]пропанамід,

N-[2-[[[(1S)-4-(6-амінопіридил-3-ил)-1-[[4-  
(дифлуорметил)піперид-1-

ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-циклопентилфеніл]ацетамід,

N-[2-[[[(1S)-4-(амінопірид-3-ил)-1-[[4-(трифлуорметил)-1,2,3,6-тетрагідропірид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-іл-феніл]пропанамід,

N-[2-[[[(1S)-4-(6-амінопірид-3-ил)-1-[[4-(дифлуорметил)-піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-циклопентилфеніл]пропанамід,

N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-(дифлуорметил)-піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл][1,1'-дифеніл]-2-іл]пропанамід,

N-[2-[[[(1S)-4-(6-аміно-4-метилпірид-3-ил)-1-[[4-(дифлуорметил)-піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-циклопентилфеніл]пропанамід,

N-[3-[[[(1S)-4-(6-амінопірид-3-ил)-1-[[4-(дифлуорметил)-піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-3'-флуор[1,1'-дифеніл]-2-іл]-пропанамід,

N-[2-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-метилпіперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-іл-феніл]ацетамід,

N-[2-[[[(1S)-4-(6-амінопірид-3-ил)-1-[[4-етилпіперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-іл-феніл]пропанамід

N-[2-[[[(1S)-4-(6-амінопірид-3-ил)-1-[[4-метилпіперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-циклопентилфеніл]ацетамід,

N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-метилпіперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-3'-метил[1,1'-дифеніл]-2-іл]-ацетамід,

N-[3-[[[(1S)-4-(6-аміно-4-метоксипірид-3-ил)-1-[[4-(дифлуорметил)-піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл][1,1'-дифеніл]-2-іл]-пропанамід,

N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-метилпіперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-3'-метил[1,1'-дифеніл]-2-іл]-пропанамід,

N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-метилпіперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-3'-флуор[1,1'-дифеніл]-2-іл]-ацетамід,

N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-метилпіперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-3'-метокси[1,1'-дифеніл]-2-іл]-пропанамід,

N-[(1S)-4-(5-аміно-2-піридил)-1-[[4-(дифлуорметил)-1-піридил]карбоніл]бутил]-2-форміламіно]-3'-метил[1,1'-дифеніл]-3-сульфонамід,

N-[3-[[[(1S,3Z)-4-(5-аміно-2-піридил)-1-[[4-(дифлуорметил)-1-піридил]карбоніл]-3-бутеніл]аміно]сульфоніл][1,1'-дифеніл]-2-іл]-ацетамід,

N-[3-[[[(1S,3Z)-4-(5-аміно-2-піридил)-1-[[4-метил-1-піридил]карбоніл]-3-бутеніл]аміно]сульфоніл][1,1'-дифеніл]-2-іл]-ацетамід,

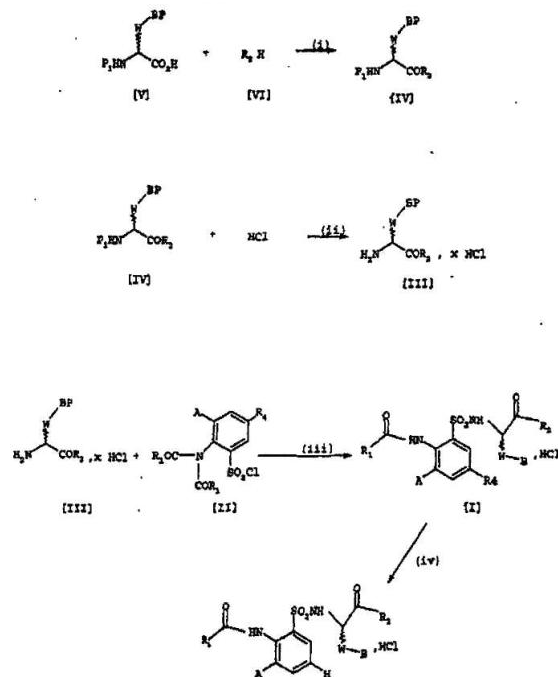
Об'єктом винаходу є також медичний продукт, який відрізняється тим, що містить щонайменше одну сполуку формули (I), яку визначено вище.

Об'єктом винаходу є також фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить що-

найменше одну сполуку формули (I), яку визначено вище, а також щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

З огляду на схему 1 для отримання сполуки формули [I] згідно з представленим винаходом, в якій X представляє групу  $\text{CR}_4$ , сполука формули [V], в якій  $\text{R}_1$  - захисна група для амінофункціональної групи, зокрема трет-бутоксикарбоніл (Boc), B та W визначено вище, а P - захисна група, як-то фенілметоксикарбоніл, або атом гідрогену, реагує на етапі (i), зі сполукою формули [VI], в якій  $\text{R}_2$  визначено вище. Сполуку формули [IV], що так отримують, обробляють гідрогенхлоридом на етапі (ii) для отримання сполуки формули [III].

Схема 1



чи [I], в якій  $\text{R}_4$  - H

На етапі (iii), сполуку формули [III] сполучають, у присутності триетиламіну зі сполукою формули [II], в якій  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_4$  та A визначено вище, для отримання, після обробки аміаком, сполуки формули [I]. Модифікацію групи  $\text{-NHCOR}_1$  у групу  $\text{-NHR}_3$  яку визначено вище стосовно формули [I], проводять згідно зі способами органічної хімії, що відомі фахівцям.

Коли це потрібно для отримання сполуки формули [I], в якій  $\text{R}_4$  - атом гідрогену, на етапі (iv) далі проводять гідрогеноліз сполуки [I] для отримання сполуки формули [Ib].

Згідно з одним кращим втіленням процесу отримання сполуки формули (I) представленого винаходу,

етап (i), згаданий вище, можна проводити у присутності N,N-діізопропілетиламіну (DIEA) у дихлорметані або у диметилформаміді додаванням, під азотом, гексафлуорфосфату O-(1-бензотриазоліл)-N,N,N',N'-тетраметилурионію (HBTU),

етап (ii) можна проводити у дихлорметані у присутності газуватого гідрогенхлориду,

етап (iii) можна проводити спершу у дихлорме-

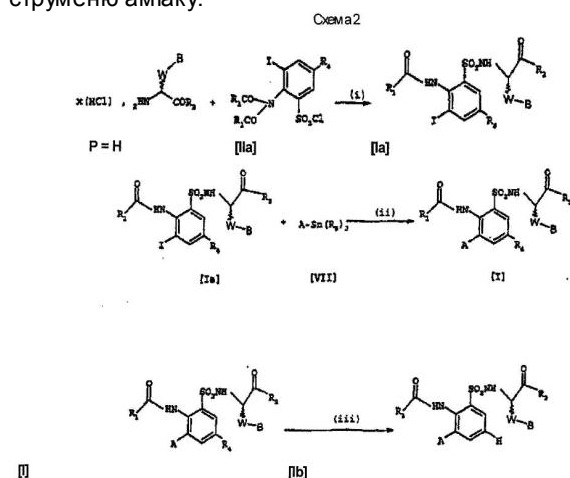
тані та триетиламіні (ТЕА), а далі переносом отриманого продукту у тетрагідрофуран (ТГФ) та далі пропусканням а струменя аміаку, з наступною обробкою 0,1Н гідрогенхлоридом у ізопропанолі, або гідрогенбромідом у оцтовій кислоті,

етап (iv) можна проводити переносом сполуки формули [I] у 0,1Н розчин гідрогенхлориду та в ізопропанолі.

Згідно з одним варіантом процесу згідно з представленим винаходом, сполуки формули [I], в яких Х представляє групу  $=CR_4$ , також отримують згідно зі схемою 2. З огляду на схему 2, ці сполуки можна отримати реакцією, на етапі (i), сполуки формули [III], яку отримано на етапі (ii) описаного вище процесу винаходу (Схема 1) [де Р атом гідрогену] зі сполукою формули [IIa], в якій  $R_4$  - атом галогену, а  $R_1$  визначено вище. Сполуку формули [Ia], що так отримують, сполучають зі сполукою формули [VI], в якій А визначено вище, а  $R_5$  -(C1-C4)алкіл, для отримання сполуки формули [I]. Коли це потрібно для отримання сполуки формули [I], в якій  $R_4$  - атом гідрогену, далі на етапі (iii) проводять гідрогеноліз сполуки [I] для отримання сполуки формули [Ib].

Згідно з одним кращим втіленням цього варіанту процесу для отримання сполуки формули [I] представленого винаходу, в якій Х представляє групу  $=CR_4$ ,

етап (i), згаданий вище, можна проводити спешу у дихлорметан, у присутності три-етиламіну, а далі наступним піддаванням отриманого продукту струменю аміаку.



чи [I], де  $CR_4 = -H$

етап (ii) можна проводити у суміш йодиду купруму та трифеніларсину ( $Ph_3As$ ) у безводному диметилформаміді (ДМФ) з додаванням бісдобензіліденацетонпаладію(0) [ $Pd(dba)_2$ ],

етап (iii) можна проводити у присутності активного паладію на вугіллі ( $Pd-C$ ) та формиату амонію у метанолі,

етап (iv) можна проводити переносом сполуки формули [I] у а 0,1Н розчин гідрогенхлориду та в ізопропанолі.

Сполуки формули [V] представленого винаходу, які представлено у схемі 1, отримують згідно зі схемами 3 та 4.

Схеми 3 та 4 ілюструють отримання різних типів сполук формули [V], а саме:

сполуки формули [Ve], яка корисна як інтер-

медіат при отриманні сполуки формули (I), в якій  $W=CH_2-C\equiv H$  -(подвійний зв'язок у цис-конфігурації),

сполуки формули [Vg], яка корисна як інтермедіат при отриманні сполуки формули (I), в якій  $W=CH_2-C\equiv H$  -( подвійний зв'язок у транс-конфігурації),

сполуки формули [Vh], яка корисна як інтермедіат при отриманні сполуки формули (I), в якій  $W=-(CH_2)_3$ ,

сполуки формули [Vc], яка корисна як інтермедіат при отриманні сполуки формули (I), в якій  $W=CH_2-C=C$ ,

сполуки формули [Vi], яка корисна як інтермедіат при отриманні сполуки формули (I), в якій  $W=-(CH_2)_2$ .

Схема 3

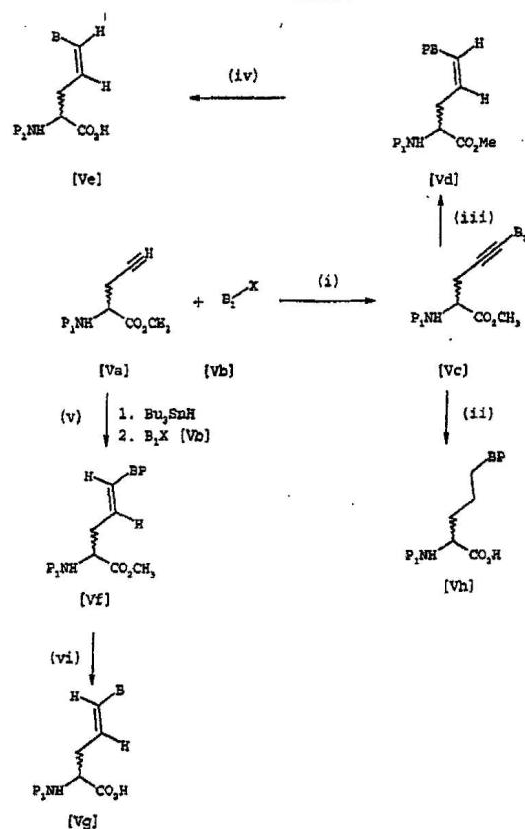
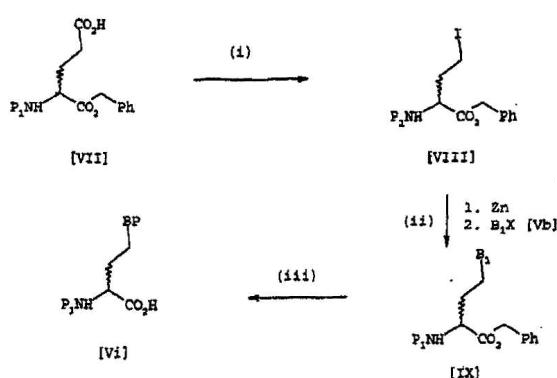


Схема 4



Для отримання сполуки формули [Vc], проводять наступні етапи, наприклад, (Схема 3):

на етапі (i) та аналогічно синтезу, розкритому у патентній заявці WO97/40052, сполук формули



[Va], в якій  $P_1$  визначено вище, реагує зі сполукою формули [Vb], в якій  $B_1$  - ароматична основа, що несе захищену або незахищену первинну або вторинну аміно-функціональну групу, або попередник аміно-функціональної групи, як-то нітрогрупа, а X представляє атом галогену, для отримання сполук формули [Vc].

Для перетворення сполуки формули [Vc] у сполуку формули [V], яке можна використовувати безпосередньо у представленому у процесі на схемі 1, проводять омилення естерної групи, а коли  $B_1$  має на собі попередник аміно-функціональної групи, цей попередник перетворюють на аміногрупу, як варіант, захищену групою P, способами органічної хімії, що відомі фахівцям.

Для отримання сполуки формули [Vh] проводять наступні етапи, наприклад, (Схема 3):

на етапі (ii) сполуку формули [Vc] піддають загальному гідрогенуванню як потрібного зв'язку, так і нітрогенового гетероциклу, як варіант, а потім звичайному ортогональному захисту неароматичного вторинного аміну, який може бути створюваним групою P, як-то фенілметоксикарбонілом, або селективному гідрогенуванню потрібного зв'язку, а потім омиленню, для отримання сполуки формули [Vh].

Для отримання сполуки формули [Ve], проводять наступні етапи, наприклад, (Схема 3):

на етапі (iii), сполуку [Vc] піддають дії контрольованого гідрогенування потрібного зв'язку, як варіант, а потім звичайному ортогональному захисту вторинного аміну на групі B групою P, як-то трет-бутоксикарбоніл (Boc). На етапі (iv) проводять омилення естерної групи сполуки [Vd] для отримання сполуки [Ve].

Для отримання сполуки формули [Vg], проводять наступні етапи, наприклад, (Схема 3):

на етапі (v) сполуку [Va] піддають спершу гідростанілюванню потрібного зв'язку, з наступним каталізованим сполученням за допомогою комплексу паладію зі сполукою [Vb], в якій  $B_1$  - ароматична основа, що має на собі захищену або незахищену первинну або вторинну аміно-функціональну групу, або попередник аміно-функціональної групи, як-то нітро-група, а X представляє атом галогену, для отримання сполуки формули [Vf].

на етапі (vi), естерну групу сполуки [Vf] гідролізують для отримання сполуки формули [Vg].

Згідно з одним кращим втіленням процесу для отримання сполуки формули [V] представленого винаходу, який ілюстровано у схемі 3:

етап (i), згаданий вище, можна проводити у диметилформаміді, у присутності каталізатору на основі паладію, як-то комплекс дихлорбіс-(трифенілфосфін)паладій/йодид купруму, у основному середовищі, наприклад, з гідрокарбонатом калію та у безводному диметилформаміді,

етап (ii), згаданий вище, можна проводити з воднем або форміатом амонію, у метанолі, у присутності каталізатору на основі паладію, як-то активного паладію на вугіллі, та омиленням гідроксидом літію у суміші метанол/вода,

етап (iii), згаданий вище, можна проводити у присутності паладію на сульфаті барію у етилацетаті. Коли  $B_1$  має на собі нітро-функціональну групу, її бажано попередньо відновити, переважно

залізом у суміші етанол/оцтова кислота,

етап (iv), що дає сполуку [Ve], можна проводити з гідроксидом літію у суміші метанол/вода,

етап (v) можна проводити зі сполукою [Va], що має на собі захисну групу  $P_1$ , як-то тритил, для поліпшення регіоселективності реакції гідростанілювання. Це проводять гібридом трибутилстануму у тетрагідрофурані у присутності тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0). Сполучення з електрофільним реагентом [Vb] проводять у безводному діоксані у присутності тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0),

коли група  $P_1$  сполуки формули [Vf] - тритил, етап (vi) складається з перетворення групи  $P_1$  типу тритилу у трет-бутилоксикарбоніл у присутності водного розчину гідроксиду натрію, використовуючи біс(ди-трет-бутил)карбонат. У цій операції, метиловий естер гідролізують до карбонової кислоти, отже, одержавши сполук формули [Vg].

З огляду на схему 4, можна отримати інтермедіат сполуки формули [M], отже це робить можливим отримання сполуки формули [I], в якій W - група  $(CH_2)_2$ , таким чином:

на етапі (i), похідну від глутамової кислоти сполуку формули [VII], в якій  $P_1$  визначено вище, а Ph представляє феніл, піддають реакції Хансдейкера для отримання сполуки формули [VIII],

на етапі (ii), сполуку формули [VIII] перетворюють у відповідне цинкорганічне похідне, як сполучають *in situ*, шляхом каталізу паладієм, у сполуку формули [Vb], в якій  $B_1$  визначено вище, а X представляє атом галогену, для отримання сполуки формули [IX],

на етапі (iii), сполук формули [IX] гідрогенують на паладієвому каталізаторі для отримання сполуки формули [VI], що має на собі вільну карбоксильну функціональну групу.

Згідно з одним кращим втіленням цього процесу отримання сполуки формули [VI] представленого винаходу,

етап (i), згаданий вище, можна проводити у тетрахлориді карбону в атмосфері аргону, у присутності ді(ацетилокси)йодбензолу та молекулярного йоду. Цей етап тому проводять за допомогою УФ-опромінування,

етап (ii), згаданий вище, можна проводити у диметилформаміді в атмосфері аргону у присутності порошку цинку, активованого додаванням триметилсилілхлориду та 1,2-диброметану. Цинкорганічне похідне, так отримане, далі обробляють електрофілом  $B_1X$ , наприклад, у присутності трис(добензиліденацетон)-дипаладію та три-орто-толілфосфіну при кімнатній температурі,

етап (iii), згаданий вище, можна проводити у суміші метанол/вода у присутності активного каталізатору з 10% паладієм на вугіллі та при тиску водню 50 фунт/кв.дюйм.

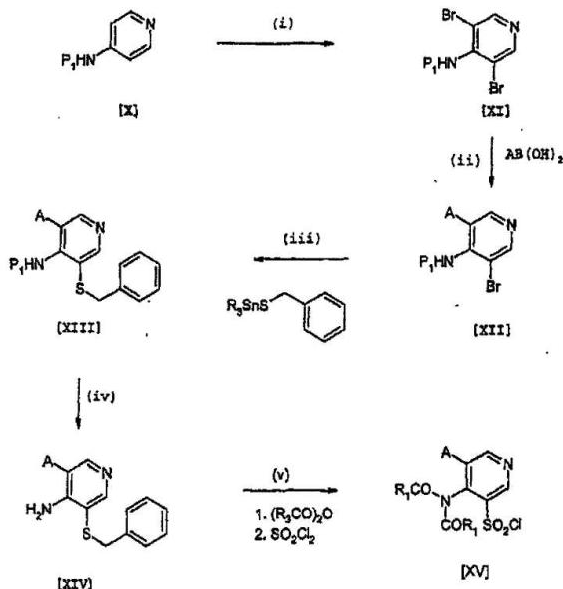
З огляду на схему 5, для отримання сполук формули [XV], які корисні як інтермедіати для отримання сполук формули [I] згідно з винаходом, в яких  $X=N$ , проводять наступні етапи;

на етапі (i), 4-амінопіридиноу сполуку формули [X], в якій аміно-функціональну групу захищають захисною групою  $P_1$ , яку визначено вище, перетворюють у похідне формули [XI], що має на собі два атоми бромів, розташовані попередньо

для введення потрібних груп,

на етапі (ii), сполуку формули [XI] сполучають з похідним боронової кислоти формули  $AB(OH)_2$ , в якому А - фенільне ядро або гетероцикл, який, як варіант, заміщений, у присутності паладієвого каталізатору, для отримання сполуку формули [XII],

Схема 5



на етапі (iii), атом сульфуру, який є попередником сульфонілхлоридної групи, вводять шляхом каталізованої паладієм реакції сполучення сполуки формули [XII] та стану органічного похідного, отриманого попередньо з бензолметантіолу,

на етапі (iv), захисну групу  $P_1$  видаляють обробкою кислотою у звичайних умовах для отримання сполуки формули [XIV],

на етапі (v), сполуку формули [XIV] перетворюють у змішаний імід обробкою ангідридом та бензилтіолову групу далі безпосередньо окиснюють до хлорсульфонільного похідного формули [XV] сульфурилхлоридом у присутності оцтової кислоти та води.

Згідно з одним кращим втіленням цього процесу отримання сполуки формули [XV]:

етап (i), згаданий вище, можна проводити в ацетонітрилі з N-бромсукцинімідом,

етап (ii), згаданий вище, можна проводити у суміші діоксан/вода у присутності карбонату натрію та тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0),

етап (iii), згаданий вище, можна проводити у безводному діоксані у присутності тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) з трибутил[(фенілметил)тіо]стананом, отриманим попередньо,

етап (iv), згаданий вище, можна проводити звичайно у метанолі з пропусканням у суміш струменя гідрогенхлориду,

етап (v), згаданий вище, можна проводити нагріванням у чистому ангідриді, як-то пропіонової ангідрид. Після випарювання надлишку реагенту, обробка сумішшю оцтової кислоти та води з сульфурилхлоридом дає очікувану хлорсульфонільну сполуку формули [XV] безпосередньо.

Сполуку формули [XV], отриману так, можна далі використовувати для отримання сполук фор-

мули [I] згідно з винаходом, в яких  $X=N$ , за наступним протоколом, описаним на етапі (iii) схеми 1, тобто сполученням сполуки формули [XV], зі сполукою формули [III], яку визначено вище.

Вихідні сполуки, як-то сполука формули [Mb] є комерційно доступними або описані у літературі, або альтернативно їх можна отримати способами, які описані там, або, які відомі фахівцям.

Приклади, які наведено нижче, ілюструють отримання деяких сполук згідно з винаходом. Мікро-аналізи та спектри ІЧ та ЯМР підтверджують структуру отриманих сполук.

Номери ілюстрованих сполук стосуються номерів у наведених нижче таблицях, які ілюструють хімічні структури та фізичні властивості ряду сполук згідно з винаходом. Співвідношення (х:у) представляє співвідношення кислота: основа.

Прикладі (сполука 3):

N-[2-[[[(1S)-4-(5-аміно-3-метилпірид-2-ил)-1-[[4-(дифлуорметил)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-іл-феніл]пропанамід,

1.1. N-(5-бромпірид-2-ил)-2,2,2-трифлуор-ацетамід,

68,0мл (0,477моль) розчину трифлуороцтового ангідриду у 250мл дихлорметану додають при  $0^{\circ}\text{C}$ , під азотом, до розчину 75,0г (0,433моль) 5-бром-2-піридинаміну та 41,25мл (0,519моль) піридину у 250мл дихлорметану. Суміші дають помірно нагрітися до кімнатної температури та перемішування продовжують протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляють 300мл дихлорметану та далі промивають водою (2х400мл), а далі насиченим розчином хлориду натрію (2х200мл), після чого її сушать сульфатом натрію та концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищують хроматографією на гель-колони, елюючи під тиском сумішшю дихлорметан/гектан (1:1). 100г N-(5-бромпірид-2-ил)-2,2,2-трифлуорацетаміду отримують у формі білого твердого продукту. Вихід (%) = 86; темп. п.л. ( $^{\circ}\text{C}$ ) = 73.

1.2. Метилу (S)-2-[[[1,1-диметилетокси)-карбоніл]аміно]-5-[6-[(трифлуорацетил)-аміно]пірид-3-іл]пент-4-иноат

1,7г (2,4ммоль) дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію додають при кімнатній температурі, в атмосфері аргону, до суміші 13,0г (48,3ммоль) N-(5-бром-2-піридин)-2,2,2-трифлуорацетаміду, 16,0г (70,5ммоль) метилу (S)-2-[[[1,1-диметилетокси)-карбоніл]аміно]пент-4-иноату, 0,46г (2,4ммоль) йодиду купруму та 13,35г (96,6ммоль) карбонату калію у 25мл безводного диметилформаміду (ДМФ). Суміш гріють протягом 5 годин при  $65^{\circ}\text{C}$ . Суміш переносять у ефір (800мл) та далі промивають водою (2х600мл), а потім насиченим розчином хлориду натрію (300мл) та сушать сульфатом натрію. Отриманий продукт фільтрують та далі концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищують хроматографією на колони з силікагелем, елюючи під тиском сумішшю етилацетат/циклогексан з градієнтом від 0 до 20% етилацетату. 10г метилу (S)-2-[[[1,1-диметилетокси)-карбоніл]аміно]-5-[6-[(трифлуорацетил)аміно]пірид-3-іл]пент-4-иноату отримують так у формі масла. Вихід (%) = 52

1.3. (S)-6-аміно- $\alpha$ -[[1,1-(диметилетокси)-

карбоніл]піридин-3-пентанова кислота

Суміш 8,04г метилу (S)-2[[1,1-(диметилетокси)-карбоніл]аміно]-5-[6-(трифлуорацетил)аміно]піридин-3-ил]пент-4-іноат (20ммоль) та активного 10% паладію на вугіллі (0,8г) у метанолі (80мл) та оцтову кислоту (1,32мл; 22ммоль) перемішують протягом 7 годин під тиском водню 50фунт/кв.дюйм при кімнатній температурі. Суміш - фільтрують та далі концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок переносять у етилацетат (400мл) та далі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію, (200мл) та насиченим розчин хлориду натрію (200мл), фільтрують та сушать сульфатом натрію і далі концентрують під зниженим тиском. Моногідрат гідроксиду літію (1,1г, 26ммоль) додають при 0°C до розчину отриманого так залишку у метанолі (50мл) та воді (15мл). Суміші дають нагрітися до кімнатної температури та перемішують протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджують до 0°C, нейтралізують 1N розчином гідрохлоридної кислоти та далі концентрують під зниженим тиском. 7г (S)-6-аміно- $\alpha$ -[[1,1-(диметилетокси)-карбоніл]піридин-3-пентанової кислоти (літію хлорид) отримують у формі густого масла, яку використовують без подальшої очистки на наступному етапі.

Вихід (%) = 88

1.4. 1,1-диметилетилу (S)-[4-(6-амінопіридин-3-ил)-1-[(4-етилпіперид-3-ил)карбоніл]бутил]-карбамат

2,1г (5,5ммоль) гексафлуорфосфату О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилурионію (HBTU) додають порціями з перемішуванням, при 0°C під азотом, до суміші 2,0г (S)-6-аміно- $\alpha$ -[[1,1-(диметилетокси)-карбоніл]аміно]піридин-3-пентанова кислоти (5,5ммоль), 1,14г (7,5ммоль) гідрохлориду 4-етилпіперидину, N,N-діізопропілетиламін (DIEA) (25мл; 14ммоль) у дихлорметані (30мл) та 3мл безводного диметилформаміду (DMF). Суміші дають нагрітися до кімнатної температури та перемішування продовжують протягом 18 годин. Реакційну суміш переносять у 250мл етилацетату та промивають 50мл 0,1N розчину гідрохлоридної кислоти та 50мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію і 50мл насиченого розчину хлориду натрію. Отриманий продукт далі сушать сульфатом натрію та фільтрують і концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи під тиском етилацетатом. 1,48г 1,1-диметилетил(S)-[4-(6-амінопіридин-3-ил)-1-[(4-етилпіперид-3-ил)карбоніл]бутил]карбамату отримують у формі густого масла.

Вихід (%) = 74

1.5. Гідрохлорид (S)-1-[2-аміно-5-(6-амінопіридин-3-ил)-1-оксопентил]-4-етилпіперидин (1:2)

Розчин 1,48г (3,6ммоль) 1,1-диметилетил(S)-[4-(6-амінопіридин-3-ил)-1-[(4-етилпіперид-3-ил)карбоніл]бутил]карбамату у 40мл дихлорметану обробляють протягом 1 хвилини при 0°C струменем гідрогенхлориду. Через одну годину при 0°C реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури та далі концентрують під зниженим тиском. 1,4г гідрохлориду (S)-1-[2-аміно-5-(6-амінопіридин-3-ил)-1-оксопентил]-4-етилпіперидин

(1:2) отримують у формі білого твердого продукту, який використовують без подальшої очистки на наступному етапі.

Вихід (%) = 100; темп. п.л. (°C) = 65.

1.6. Гідрохлорид (S)-N-[[[4-(6-амінопіридин-3-ил)-1-(4-етилпіперид-3-ил)карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-ілфеніл]-пропанаміду,

1,84мл (13,2ммоль) триетиламіну (TEA) додають, при 0°C, до розчину 1,5г гідрохлориду (4ммоль) (S)-1-[2-аміно-5-(6-амінопіридин-3-ил)-1-оксопентил]-4-етилпіперидин (1:2) у 20мл дихлорметану, а потім порціями додають 1,54г (4ммоль) 2-[біс(1-оксопропіл)аміно]-3-тієн-2-ілбензосульфонілхлориду. Через 4 години при 0°C додають 200мл етилацетату та суміш далі промивають 100мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію та 100мл насиченого розчину хлориду натрію. Отриманий продукт сушать сульфатом натрію та концентрують під зниженим тиском. Отриманий так залишок переносять у 100мл тетрагідрофурану (ТГФ) та далі охолоджують до 0°C і обробляють протягом 5 хвилин струменем аміаку. Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури та, через 4 години, далі концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок переносять у 50мл 0,1N розчину гідрогенхлориду у ізопропанолі (5ммоль) та далі концентрують під зниженим тиском та очищають хроматографією на колонці RP18, елюючи сумішшю ацетонітрил/вода з градієнтом від 5/95 до 30/70. Отримують 2г гідрохлориду (S)-N-[[[4-(6-амінопіридин-3-ил)-1-(4-етилпіперид-3-ил)карбоніл]бутиламіно]сульфоніл]-6-тієн-2-ілфеніл]пропанаміду.

Вихід (%) = 79; темп.п.л. (°C) = 144-148;

$[\alpha]_D^{20} (°) = +120$  (с=0,2; метанол)

Приклад 2 (сполука 5):

Гідрохлорид (S)-N-[[[4-(6-амінопіридин-3-ил)-1-[(4-етилпіперид-3-ил)карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-4-піридин-2-ілфеніл]пропанаміду (1:2).

2.1. (S)-N-[[[4-(6-амінопіридин-3-ил)-1-[(4-етилпіперид-3-ил)карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-4-бром-6-йодфеніл]-пропанамід

Використовують той же спосіб, що у прикладі 1,6, окрім обробки 0,1N розчином гідрогенхлориду у ізопропанолі та очистки хроматографією на колонці RP 18. Отже, починаючи з 1,4г (3,6ммоль) гідрохлориду (S)-1-[2-аміно-5-(6-амінопіридин-3-ил)-1-оксопентил]-4-етилпіперидину (1:2) та 1,88г (3,6ммоль) 2-[біс(1-оксопропіл)аміно]-5-бром-3-йодобензосульфонілхлориду, 1,9г (S)-N-[[[4-(6-амінопіридин-3-ил)-1-[(4-етилпіперид-3-ил)карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-4-бром-6-йодфеніл]пропанаміду отримують у формі білого порошку. Вихід (%) = 81; темп. п.л. (°C) = 193.

2.2. (S)-N-[[[4-(6-амінопіридин-3-ил)-1-[(4-етилпіперид-3-ил)карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-4-бром-6-піридин-2-ілфеніл]-пропанамід

0,08г (0,14ммоль) біс(дибензиліден-ацетон)паладію(0) додають, при кімнатній температурі, до суміші 1,8г (2,76ммоль) (S)-N-[[[4-(6-амінопіридин-3-ил)-1-[(4-етилпіперид-3-ил)карбоніл]-

бутил]аміно]сульфоніл]-4-бром-6-йодфеніл]-пропанамід, 1,22г<3,32ммоль) 2-(трибутилстаніл)-піридин, 0,052г (0,28ммоль) йодиду купру му та 0,17г (0,56ммоль) трифенілпарсину у 6мл безводного диметилформаміду (ДМФ). Реакційну суміш гріють при 80°C протягом 7 годин та далі переносять у 200мл етилацетату. Суміш далі двічі промивають 200мл водного 10% розчину аміаку та далі 100мл води та 100мл насиченого розчину хлориду натрію. Утворений розчин сушать сульфатом натрію та фільтрують і утворений продукт концентрують під зниженим тиском. Отриманий так залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи під тиском сумішшю 94/6 ди-хлорметан/метанол. 0,54г (S)-N-[2-[[[4-(6-амінопірид-3-ил)]-1-[(4-етилпіперид-3-ил)карбоніл]-бутил]аміно]сульфоніл]-4-бром-6-пірид-2-илфеніл]-пропанамід, отримують у формі масла. Вихід (%)=30

2.3. Гідрохлорид (S)-N-[2-[[[4-(6-амінопірид-3-ил)]-1-[(4-етилпіперид-3-ил)карбоніл]бутил]-аміно]сульфоніл]-6-пірид-2-илфеніл]-пропанаміду (1:2)

Суміш 0,2г (0,3ммоль) (S)-N-[2-[[[4-(6-амінопірид-3-ил)]-1-[(4-етилпіперид-3-ил)карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-4-бром-6-пірид-2-илфеніл]пропанаміду, 0,02г активного 10% паладію на вугіллі та 0,2г форміату амонію (3,0ммоль) у 10мл метанолу кип'ятять під зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрують та далі переносять у 100мл ди-хлорметану, промивають 50мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію та 50мл насиченого розчину хлориду натрію. Утворений розчин сушать сульфатом натрію та далі фільтрують і утворений продукт концентрують. Отриманий так залишок переносять у 40мл 0,1Н розчину гідрогенхлориду у ізопропанолі та далі концентрують і очищають хроматографією на колонці RP18, елюючи сумішшю ацетонітрил/вода з градієнтом від 5/95 до 30/70. Отримують гідрохлориду 0,135г (S)-N-[2-[[[4-(6-аміно-пірид-3-ил)]-1-[(4-етилпіперид-3-ил)карбоніл]бутил]-аміно]сульфоніл]-6-пірид-2-илфеніл]пропанаміду (1:2).

Вихід (%) =75; темп.пл. (°C)=145-150;

$[\alpha]_D^{20}$  (°)=+138; (с=0,2; метанол)

Приклад 3 (сполука 10):

гідрохлорид (S)-N-[2-[[[1-[(4-етилпіперид-3-ил)карбоніл]-4-піперид-3-ил]бутил]аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-іл-феніл]пропанаміду

3.1. Метилу (S)-α-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]-аміно]-1-[[фенілметокси]карбоніл]піперидин-4-пентаноат

Суміш 2,8г (10,0ммоль) метилу (S)-2-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]-5-пірид-4-илпент-4-иноат та 0,28г активного 10% паладію на вугіллі у 20мл етанолу перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі під тиском водню 60фунт/кв.дюйм. Реакційну суміш фільтрують та концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок переносять у 20мл оцтової кислоти та перемішують протягом 14 годин у присутності 0,05г оксиду платини, під тиском водню 60фунт/кв.дюйм. Реакційну суміш фільтрують та далі концентрують під зниженим тиском. Отрима-

ний залишок переносять у 10мл тетрагідрофурану (ТГФ) та 5мл води. Цей розчин охолоджують до 0°C з наступним додаванням розчину 3,4г (40,0ммоль) гідрокарбонату натрію у 40мл води та додають краплями 1,63мл (1 2,0ммоль) бензилхлорформіату. Суміші дають нагрітися до кімнатної температури та реакцію продовжують протягом 4 годин. Реакційну суміш переносять у 200мл етилацетату та двічі промивають 100мл 1 Н розчину гідрохлоридної кислоти та далі 100мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію і 100мл насиченого розчину хлориду натрію. Утворений розчин сушать сульфатом натрію. Утворений продукт фільтрують та концентрують. Отриманий залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи під тиском сумішшю циклогексан/етилацетат з градієнтом від 95/5 до 80/20. Отримують 3,55г метилу (S)-α-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]-1-[[фенілметокси]карбоніл]піперидин-4-пентаноату у формі густого масла. Вихід (%) =79; темп.пл.(°C)=110.

3.2. (S)-α-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]-1-[[фенілметокси]карбоніл]піперидин-4-пентанова кислота

Суміш 3,55г (8,0ммоль) метилу (S)-α-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]-1-[[фенілметокси]карбоніл]піперидин-4-пентаноату та 0,40г (9,6ммоль) моногідрату гідроксиду літію у 15мл води перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі. Метанол випарюють під зниженим тиском та суміші далі охолоджують до 0°C і підкислюють до рН 2 водним 1 Н розчином гідрохлоридної кислоти та далі екстрагують двічі по 150мл етилацетату. Утворений екстракт промивають 100мл насиченого розчину хлориду натрію та далі сушать сульфатом натрію і фільтрують та концентрують отриманий залишок. Отримують 3г (S)-α-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]-1-[[фенілметокси]карбоніл]піперидин-4-пентанової кислоти у формі білого порошку, який використовують без подальшої очистки на наступному етапі. Вихід (%) =86

3.3. Фенілметилу (S)-4-[4-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]-5-(4-етилпіперид-1-ил)-5-оксопентил]піперидин-1-карбоксилат 1,7г (4,4ммоль) гексафлуорфосфату О- (бензотриазол-1-іл)-N,N,N,N'-тетраметилуронію (HBUTU) додають порціями, при 0°C під азотом, до розчину 1,73г (4,0ммоль) (S)-α-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]-1-[[фенілметокси]карбоніл]-піперидин-4-пентанової кислоти, 0,66г (4,4ммоль) гідрохлориду 4-етилпіперидину та 1,8мл (10,4ммоль) N,N-діізопропілетиламіну (DIEA) у ди-хлорметані. Реакційній суміші дають повільно нагрітися до кімнатної температури та реакцію продовжують протягом 18 годин. Реакційну суміші далі переносять у 200мл етилацетату та промивають 100мл 1Н розчину гідрохлоридної кислоти та далі 100мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію і 100мл насиченого розчину хлориду натрію. Утворений продукт сушать сульфатом натрію та фільтрують і далі концентрують. Отриманий залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи під тиском сумішшю 4/6 етилацетат/циклогексан.

Отримують 2г фенілметилу (S)-4-[4-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]-5-(4-етилпіперид-1-ил)-5-оксопентил]піперидин-1-карбоксилату у формі густого масла. Вихід (%)=95

3.4. Гідрохлорид фенілметилу (S)-4-[4-аміно-5-(4-етил-піперид-1-ил)-5-оксопентил]піперидин-1-карбоксилату

Розчин 1,54 г(3,0 ммоль) фенілметилу (S)-4-[4-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]-5-(4-етилпіперид-1-ил)-5-оксопентил]піперидин-1-карбоксилату у 60мл дихлорметану обробляють протягом 5 хвилин при 0°C струменем гідрогенхлориду. Через 3 години при 0°C суміш концентрують під зниженим тиском. Утворений продукт використовують без подальшої очистки на наступному етапі. Отримують так 1,35г гідрохлориду фенілметилу (3)-4-[4-аміно-5-(4-етилпіперид-1-ил)-5-оксопентил]піперидин-1-карбоксилату у формі густого масла. Вихід (%)=100

3.5. Гідрохлорид (S)-N-[2-[[[1-[(4-етилпіперид-3-ил)карбоніл]-4-піперид-4-илбутил]аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-ілфеніл]пропанаміду

1,27г (3,3ммоль) 2-[біс(1-оксопропіл)-аміно]-3-тієн-2-ілбензолсульфонілхлориду додають порціями, при 0°C до розчину 1,35г (3,0ммоль) гідрохлориду фенілметилу (S)-4-[4-аміно-5-(4-етилпіперид-1-ил)-5-оксопентил]піперидин-1-карбоксилату та 0,96мл (6,9ммоль) триетиламіну (TEA) у 15мл дихлорметану. Суміші дають нагрітися повільно до кімнатної температури та реакцію продовжують протягом 18 годин. Реакційну суміш переносять у 250мл етилацетату та промивають 100мл 1Н розчину гідрохлоридної кислоти та 100мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію і 100мл насиченого розчину хлориду натрію. Утворений продукт сушать сульфатом натрію та фільтрують і далі концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок переносять у 100мл тетрагідрофурану (ТГФ) та охолоджують до 0°C і далі обробляють протягом 5 хвилин струменем аміаку. Суміші дають нагрітися до кімнатної температури. Через 4 години реакційну суміш концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок переносять у 250мл етилацетату, промивають 50мл 1Н розчину гідрохлоридної кислоти та далі 50мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію і 50мл насиченого розчину хлориду натрію. Утворений продукт сушать сульфатом натрію та фільтрують і далі концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок переносять у 1,2мл оцтової кислоти, охолоджують до 0°C і далі обробляють 5Н розчином гідрогенброміду у 1,2мл оцтової кислоти, додаючи його краплями. Суміші дають нагрітися до кімнатної температури. Через 4 години, реакційну суміш концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок переносять у 250мл етилацетату та промивають 50мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію і далі 50мл насиченого розчину хлориду натрію. Утворений продукт сушать сульфатом натрію та фільтрують і далі концентрують після додавання 0,1 Н розчину гідрогенхлориду у 40мл ізопропанолу. Отриманий залишок очищують хроматографією на колонці RP18, елюючи сумішшю ацетонітрил/вода з градієнтом від 5/95 до 30/70. Отримують 0,36г гідрохлориду (S)-N-[2-[[[1-[(4-

етилпіперид-3-ил)карбоніл]-4-піперид-4-илбутил]аміно]сульфоніл]-6-тієн-2-ілфеніл]пропанаміду.

Вихід(%) =22; темп.пл. (°C)=134-138;

$[\alpha]_D^{20}(^{\circ})=+112$  (с=0,2; метанол)

Приклад 4 (сполука 24):

Гідрохлорид (S)-N-[3-[[[4-(5-амінопіридин-2-ил)-1-[[4-(дифлуорметилен)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-3'-флуор[1,1'-дифеніл]-2-іл]пропанаміду

4.1. Метилу (S)-2-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]-5-(5-нітропіридин-2-ил)пент-4-иноат

Суміш 2-бром-5-нітропіридину (10,0г, 49,0ммоль), метилу (S)-2-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]пент-4-иноату (13,34, 58,8ммоль), йодиду купруму (0,465г,2,5ммоль), карбонату калію (13,6г,98,0ммоль) та дихлорбіс(три фенілфосфін)паладію (1,7г, 2,5ммоль) у 30мл безводного диметилформаміду (ДМФ) гріють протягом 4 годин при 60°C в атмосфері аргону. Реакційну суміш переносять у 800мл етилацетату, промивають 2х400мл води, 400мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію та 400мл розсолу, сушать сульфатом натрію, фільтрують та далі концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищують на колонці з діоксидом силіцію, елюючи сумішшю циклогексан/етилацетат з градієнтом від 0 до 20% етилацетату. Виділяють 11г метилу (S)-2-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]-5-(5-нітропіридин-2-ил)пент-4-иноат Вихід (%)=65

4.2. Метилу (S)-5-аміно-α-[[1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]піридин-2-пентаноат

Суміш метилу (S)-2-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]-5-(5-нітропіридин-2-ил)пент-4-иноату (10,5г, 30,0ммоль), формату амонію (19,0г, 300,0ммоль) та активного 10% паладію на вугіллі (1,1г) у 100мл метанолу кип'ятять під зворотним холодильником протягом 3 годин в атмосфері аргону. Реакційну суміш фільтрують та далі концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок переносять у 400мл етилацетату, промивають 100мл розсолу, сушать сульфатом натрію, фільтрують та далі концентрують під зниженим тиском. Залишок очищують на колонці з діоксидом силіцію, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (96/4). Виділяють 6,5г метилу (S)-5-аміно-α-[[1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]піридин-2-пентаноату у формі густого масла. Вихід (%)=62

4.3. (S)-S-аміно-α-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]піридин-2-пентанова кислота

Моногідрат гідроксиду літію (0,9г, 21,1ммоль) додають, при 0°C, до суміші метилу (S)-5-аміно-α-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]піридин-2-пентаноату (6,2г, 17,6ммоль) у 45мл метанолу та 15мл води. Суміші дають повільно нагрітися до кімнатної температури та перемішування продовжують протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджують до 0°C, нейтралізують 1Н гідрохлоридною кислотою (22,0мл, 22,0ммоль) та далі концентрують під зниженим тиском. 7,0г (S)-5-аміно-α-[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]піридин-2-пентаноову кислоту виділяють у формі аморфного порошку. Вихід (%)=100

4.4. 1,1-диметилетил(S)-[4-(5-амінопіридин-2-ил)-

1-[[4-дифлуорметилен]піперид-1-ил]-карбоніл]бутил]карбамат

Використовують той же спосіб, що у прикладі 1, 4, за винятком очистки на колонці з діоксидом силіцію, яку проводять сумішшю циклогексан/етилацетат з градієнтом від 50% до 100% етилацетату. Отже, починаючи з (S)-5-аміно- $\alpha$ -[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]піридин-2-пентанової кислоти (3,14г, 8,0ммоль) та гідрохлориду 4-(дифлуорметилен)піперидину (1,63г, 9,6ммоль), 2,45г 1,1-диметилетил(S)-[4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-дифлуорметилен]піперид-1-ил]карбоніл]бутил]-карбамат виділяють у формі білого твердого продукту. Вихід (%)=72; темп. п.л. (°C)=142

4.5. Гідрохлорид (S)-1-[2-аміно-5-(5-амінопірид-2-ил)-1-оксопентил]-4-(дифлуорметилен)піперидину

Використовують той же спосіб, що у прикладі 1.5. Отже, починаючи з 1,1-диметилетил(S)-[4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-(дифлуорметилен)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]-карбамату (2,4г, 5,6ммоль), 2,25г гідрохлориду (S)-1-[2-аміно-5-(5-амінопірид-2-ил)-1-оксопентил]-4-(дифлуорметилен)піперидину отримують у формі гігроскопічного аморфного порошку, яку використовують без подальшої очистки на наступному етапі. Вихід (%)=100

4.6. Гідрохлорид (S)-N-[3-[[[4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-(дифлуорметилен)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-3'-флуор[1,1'-дифеніл]-2-іл]-пропанаміду

Використовують той же спосіб, що у прикладі 1, 6, за винятком очистки на колонці RP18, яку проводять, використовуючи суміш вода/ацетонітрил з градієнтом від 0 до 40% ацетонітрилу. Отже, починаючи з гідрохлориду (S)-1-[2-аміно-5-(5-амінопірид-2-ил)-1-оксопентил]-4-(дифлуорметилен)піперидину (0,65г, 1,6ммоль) та [2-(біс(1-оксопропіл)аміно)-3'-флуор-1,1'-дифеніл]-3-іл]-сульфонілхлориду (0,69г, 1,6ммоль), виділяють 0,69г гідрохлориду (S)-N-[3-[[[4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-(дифлуорметилен)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-3'-флуор[1,1'-дифеніл]-2-іл]-пропанаміду.

Вихід (%) =65; темп.п.л. (°C)=136-140;

$[\alpha]_D^{20}$ (°)=+90 (с=0,2; метанол)

Приклад 5 (сполука 6):

Гідрохлорид (S)-N-[2-[[[4-(5-аміно-2-піразиніл)-1-[[4-(дифлуорметилен)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-циклопентилфеніл]пропанаміду

5.1. 5-бром-2-піразинамін

28,2г N-бромсукциніміду (0,158ммоль) додають порціями, при 0°C, до розчину 2-амінопіразину (15,0г, 0,158ммоль) у 900мл дихлорметану. Через 3 години реакційну суміш фільтрують через спечену лійку, промивають насиченим розчином карбонату натрію (2х400мл), водою (400мл) та розсоллом (200мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок залишають на колонці з діоксидом силіцію та елюють під тиском сумішшю циклогексан/етилацетат з градієнтом від (9/1) до (1/1). Отримують 18,0г 5-бром-2-піразинаміну у формі жовтуватого порошку. Вихід (%)=66; темп.п.л.

(°C)=144

5.2. Метилу(S)-5-(5-аміно-2-піразиніл)-2-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]пент-4-иноат

Процес проводять таким же чином як у прикладі 2, починаючи з 7,5г (43,0ммоль) 5-бром-2-піразинаміну та 11,71г (51,6ммоль) метилу (S)-2-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]пент-4-иноату, для отримання, через 7 годин витримки при кімнатній температурі, 10,6г метилу (S)-5-(5-аміно-2-піразиніл)-2-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]пент-4-иноату у формі густого масла Вихід (%)=77

5.3. Метилу (3)-5-(5-аміно-2-піразиніл)-2-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]пентаноат

Суміш метилу (S)-5-(5-аміно-2-піразиніл)-2-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]пент-4-иноату (10,0г, 31,2ммоль), форміату амонію (29,7г, 468,0ммоль) та активного 10% паладію на вугіллі (1,2г) у метанолі (100мл) кип'ятять під зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрують та концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок переносять у етилацетат (300мл), промивають розсоллом (2х200мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищають на колонці з діоксидом силіцію елюючи під тиском сумішшю дихлорметан/метанол (96/4). 7,9г метилу (S)-5-(5-аміно-2-піразиніл)-2-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]пентаноат виділяють у формі густого масла. Вихід (%)=79

5.4. (S)-5-(5-аміно-2-піразиніл)-2-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]пентанова кислота

Гідроксид літію (1,2г, 28,6ммоль) додають, при 0°C, до розчину метилу (S)-5-(5-аміно-2-піразиніл)-2-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]пентаноату (7,75г, 23,9ммоль) у метанолі (60мл) та воді (20мл). Суміші дають нагрітися до кімнатної температури та перемішування продовжують протягом 18 годин. Метанол випарюють під зниженим тиском та отриманий залишок охолоджують до 0°C, підкислюють до pH 3-4 1N гідрохлоридною кислотою (30мл), екстрагують етилацетатом (2х200мл), промивають розсоллом (50мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та концентрують під зниженим тиском. 7,17г (S)-5-(5-аміно-2-піразиніл)-2-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]пентанової кислоти. Отримують у формі білого порошку, який використовують без подальшої очистки на наступному етапі. Вихід (%) =97; темп.п.л. (°C)=76.

5.5. 1,1-диметилетил(S)-[4-(5-аміно-2-піразиніл)-1-[[4-(дифлуорметилен)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]карбамат

Процес проводять таким чином як 5 у прикладі, 4, починаючи з 2,32г (7,5ммоль) (S)-5-(5-аміно-2-піразиніл)-2-[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]пентанової кислоти та 1,9г гідрохлориду (11,25ммоль) 4-(дифлуорметилен)піперидину, для отримання 2,61г 1,1-диметилетил(S)-[4-(5-аміно-2-піразиніл)-1-[[4-(дифлуорметилен)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]карбамату у формі аморфного порошку. Вихід (%)=82; темп. п.л. (°C)=133

5.6. Гідрохлорид (S)-1-[2-аміно-5-(5-аміно-2-піразиніл)-1-оксопентил]-4-(дифлуорметилен)піперидину (1:2)

Процес проводять таким чином як у прикладі 1,5, починаючи з 2,6г (6,1ммоль) 1,1-диметилетилену (S)-[4-(5-аміно-2-піразиніл)-20 1-[[4-(дифлуорметил)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]-карбамату, для отримання 2,45г гідрохлориду (S)-1-[2-аміно-5-(5-аміно-2-піразиніл)-1-оксопентил]-4-(дифлуорметил)-піперидину (1:2) у формі густого масла. 25 Вихід (%)=100

5.7. Гідрохлорид (S)-N-[2-[[[4-(5-аміно-2-піразиніл)-1-[[4-(дифлуорметил)піперид-1-ил]-карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-циклопентилфеніл]пропанаміду

Процес проводять таким чином як у прикладі 1,6, починаючи з 1,11г (3,0ммоль) 2-[біс(1-оксопропіл)аміно]-3-циклопентилбензолсульфонілхлориду та 1,21г (3,0ммоль) гідрохлорид (S)-1-[2-аміно-5-(5-аміно-2-піразиніл)-1-оксопентил]-4-(дифлуорметил)піперидину (1:2). Отримують 1,3г (S)-N-[2-[[[4-(5-аміно-2-піразиніл)-1-[[4-(дифлуорметил)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-6-циклопентилфеніл]пропанаміду.

Вихід (%)=68; темп.пл. (°C)=136-140;

$[\alpha]_D^{20}$ (°)=+103 (с=0,2, -метанол)

Приклад 6 (сполука 71):

Гідрохлорид N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-(метилпіперид-1-ил)карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл] [1,1'-дифеніл]-2-іл]ацетаміду

6.1. 2-(діацетиламіно)[1,1'-дифеніл]-3-сульфонілхлорид

Розчин N,N-діетилетанамінової солі 2-аміно[1,1'-дифеніл]-3-сульфосилової кислоти (31,2г, 89,0ммоль) у оцтовому ангідриді (93,0мл) кип'ятять під зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок переносять у дихлорметан (250,0мл) та охолоджують до 0°C з наступним додаванням пентахлориду фосфор (37,40г, 178,0ммоль). Через 6 годин при 0°C реакційну суміш концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок переносять у ефір (500мл), промивають розсолем (100мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та далі концентрують. Залишок хроматографують на колонці Florisil®, елюючи сумішшю н-гексан/ефір з градієнтом ви 0 до 60% ефіру. 14,1г 2-(діацетиламіно)[1,1'-дифеніл]-3-сульфонілхлориду виділяють у формі аморфного білого твердого продукту. Вихід (%)=45,0

6.2. 1,1-диметилетил[(S)4(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-(метилпіперид-1-ил)карбоніл]бутил]-карбамат

Використовують той же спосіб, що у прикладі 1, 4, за винятком очистки на колонці з діоксидом силіцію, яку проводять з градієнтом етилацетат/метанол від 0 до 10% метанолу. Отже, починаючи з (S)-5-аміно-α-[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]піридин-2-пентанової кислоти (11,0г, 31,0ммоль) та 4-метилпіперидину, виділяють (5,5мл, 46,0ммоль), 1,1-диметилетилену[(S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-(метилпіперид-1-ил)карбоніл]бутил]-карбамат. Вихід (%)=86

6.3. Гідрохлорид 1-[(2S)-2-аміно-5-(5-амінопірид-2-ил)-1-оксопентил]-4-метилпіперидину Використовують той же спосіб, що 1, 5. Отже,

починаючи з 1,1-диметилетилену[(S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-(метилпіперид-1-ил)карбоніл]бутил]-карбамату (10,2г 26,0ммоль), отримують 9,5г гідрохлориду 1-[(2S)-2-аміно-5-(5-амінопірид-2-ил)-1-оксопентил]-4-метилпіперидину у формі гігроскопічного аморфного порошку, який використовують без подальшої очистки на наступному етапі. Вихід (%)=100

6.4. N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-(метилпіперид-1-ил)карбоніл]бутил]-аміно]сульфоніл][1,1'-дифеніл]-2-іл]-ацетамід

Процес проводять таким чином як у прикладі 1, 6. Отже, починаючи з 2-(діацетиламіно)[1,1'-дифеніл]-3-сульфонілхлориду (4,57г, 13,0ммоль) та гідрохлориду 1-[(2S)-2-аміно-5-(5-амінопірид-2-ил)-1-оксопентил]-4-метилпіперидину, отримують 5,2г N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-(метилпіперид-1-ил)карбоніл]бутил]аміно]-сульфоніл][1,1'-дифеніл]-2-іл]-ацетамід.

Вихід (%)=66; темп.пл. (°C)=176-180;

$[\alpha]_D^{20}$ (°)=+184(с=0,2; метанол)

Приклад 7 (сполука 52):

Гідрохлорид N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-(дифлуорметил)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-[1,1'-дифеніл]-2-іл]ацетаміду

Процес проводять таким чином як у прикладі 1, 6. Отже, починаючи з 3,52г (10,0ммоль) 2-(діацетиламіно)[1,1'-дифеніл]-3-сульфонілхлориду та 4,2г (10,5ммоль) 1,1-диметилетилену[(S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-(дифлуорметил)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]карбамату, отримують 4,5г N-[3-[[[(1S)-4-(5-амінопірид-2-ил)-1-[[4-(дифлуорметил)піперид-1-ил]карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-[1,1'-дифеніл]-2-іл]ацетаміду.

Вихід (%)=71; темп. пл. (°C)=170-174;

$[\alpha]_D^{20}$ (°)=+90 (с=0,2; метанол)

Приклад 8 (сполука 114):

Гідрохлорид N-[3-[[[(1S)-4-(6-амінопірид-3-ил)-1-[[4-(метилпіперид-1-ил)карбоніл]бутил]аміно]сульфоніл]-5-фенілпірид-4-ил]пропанаміду

8.1. 1,1-диметилетилену(3,5-дибромпірид-4-ил)карбамат

Суміш 1,1-диметилетилену 4-піридинкарбамату (11,0г, 57,0ммоль) та N-бромсукциніміду (25,6г, 142,0ммоль) у ацетонітрилі (50мл) гріють протягом 12 годин при 55°C. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок переносять у ефір (400мл), промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату калію (2x200мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та далі концентрують під зниженим тиском. Залишок хроматографують на колонці з діоксидом силіцію, елюючи сумішшю етилацетат/циклогексан з градієнтом від 0 до 10% етилацетату. 8,2г 1,1-диметилетилену(3,5-дибромпірид-4-ил)карбамату виділяють у формі білого твердого продукту. Вихід (%)=41

8.2. 1,1-диметилетилену(3-бром-5-фенілпірид-4-ил)карбамат

Суміш 1,1-диметилетилену (3,5-дибром-4-піридил)карбамату (4,2г, 12,0ммоль), фенілборонової кислоти (1,76г 14,4ммоль), карбонату натрію (3,1г, 29,2ммоль) та тетра-

кіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,416г, 0,36ммоль) у діоксані (24мл) та воді (12мл) гріють при 70°C в атмосфері аргону протягом 8 годин. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок переносять у етилацетат (200мл), промивають водою (2x100мл) та розсолом (100мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та далі концентрують під зниженим тиском. Залишок хроматографують на колонці з діоксидом силіцію, елюючи сумішшю етилацетат/циклогексан з градієнтом від 0 до 5%. 2,3г 1,1-диметилетилену(3-бром-5-фенілпірид-4-ил)карбамату виділяють у формі білого твердого продукту. Вихід (%)=55

### 8.3. Трибутил[(фенілметил)тіо]станан

1,8-Діазадицикло[5,4,0]ундец-7-ен (DBU) додають краплями при 20°C, в атмосфері аргону, до розчину бензолметантіолу (11,72мл; 100,0ммоль) у безводному ДМФ(20,0мл). Через 0,5 години при 20°C, реакційну суміш охолоджують до 0°C та додають краплями хлорид трибутилстануму. Суміші дають нагрітися до кімнатної температури та перемішування продовжують протягом 5 годин. Реакційну суміш переносять у пентан (400мл), промивають водою (3x300мл) та розсолом (100мл), промивають розчином сульфату натрію, фільтрують та далі концентрують під зниженим тиском. 39,0г трибутил[(фенілметил)тіо]станану отримують у формі безбарвного масла, яке використовують без подальшої очистки на наступному етапі. Вихід (%)=95

### 8.4. 1,1-диметилетилену[3-феніл-5-[(фенілметил)тіо]пірид-4-ил]карбамат

Суміш 1,1-диметилетилену (3-бром-5-фенілпірид-4-ил)карбамату (2,30г, 6,6ммоль), трибутил[(фенілметил)тіо]станану (2,44мл; 7,3ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,30г, 0,26ммоль) у безводному діоксані (4,0мл) гріють протягом 10 годин в атмосфері аргону при 90°C. Через 4 години та 6 годин, додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,30г та 0,15г, відповідно). Реакційну суміш переносять у ефір (100мл), обробляють протягом 0,5 години водним 5% розчином флуориду калію (50мл) та далі фільтрують через спечену ліжку. Фільтрат промивають розсолом (50мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та далі концентрують без зменшеного тиску. Отриманий залишок хроматографують на колонці з діоксидом силіцію, елюючи сумішшю етилацетат/циклогексан з градієнтом від 0 до 20% етилацетату. 1,0г 1,1-диметилетилену[3-феніл-5-[(фенілметил)тіо]пірид-4-ил]карбамату виділяють у формі білого твердого продукту. Вихід (%)=45

### 8.5. 3-феніл-5-[(фенілметил)тіо]пірид-4-амін

Розчин 1,1-диметилетилену [3-феніл-5-[(фенілметил)тіо]пірид-4-ил]карбамату (0,9г; 2,7ммоль) у метанолі (50мл) обробляють протягом 5 хвилин при 0°C струменем гідрогенхлориду. Суміші дають нагрітися до кімнатної температури та перемішування продовжують протягом 6 годин. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок переносять у етилацетат (150мл), обробляють насиченим водним розчином карбонату калію (20мл), сушать сульфатом натрію та фільтрують і далі концентрують під зниженим тиском. 0,8г 3-феніл-5-[(фенілметил)тіо]пірид-4-амін отримують у формі густого масла, яке вико-

ристовують без подальшої очистки на наступному етапі. Вихід (%)=100

### 8.6. 4-[біс(1-оксопропіл)аміно]-5-фенілпірид-3-сульфонілхлорид

Розчин 3-феніл-5-[(фенілметил)тіо]пірид-4-аміну (0,8г, 2,74ммоль) у пропіоновому ангідриді гріють при 150°C протягом 6 годин. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском та використовують без подальшої очистки на наступному етапі. Сульфурилхлорид (0,75мл; 9,4ммоль) додають краплями, при 5°C, до суміші сирого отриманого вище продукту у оцтовій кислоті (3мл) та воді (0,2мл). Через 0,5 годин при 5°C реакційну суміш концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок переносять у ефір (150мл), промивають водою (50мл) та розсолом (50мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та далі концентрують під зниженим тиском. 1,1г 4-[біс(1-оксопропіл)аміно]-5-фенілпірид-3-сульфонілхлориду отримують у формі густого масла, яке використовують без подальшої очистки на наступному етапі. Вихід (%)=100

### 8.7. Гідрохлорид N-[3-[[[(1S)-4-(6-амінопірид-3-ил)-1-[(4-метилпіперид-1-ил)карбоніл]бутил]аміно]-сульфоніл]-5-фенілпірид-4-ил]пропанаміду

Розчин 4-[біс(1-оксопропіл)аміно]-5-фенілпірид-3-сульфонілхлориду (0,5г; 1,0ммоль) у дихлорметані (3мл) додають краплями, при 0°C, до суміші 1-[(2S)-2-аміно-5-(6-амінопірид-3-ил)-1-оксопентил]-4-метилпіперидину (0,35г; 1,1ммоль) та триетиламіну (0,45мл; 3,3ммоль) у дихлорметані (3мл). Через 6 годин при 0°C, реакційну суміш переносять у етилацетат (100мл), промивають розсолом (50мл), сушать сульфатом натрію, фільтрують та далі концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок переносять у тетрагідрофуран (20,0мл), охолоджують до 0°C та далі обробляють протягом 5 хвилин струменем газуватого аміаку. Через 4 години витримки при кімнатній температурі, реакційну суміш концентрують під зниженим тиском. Залишок хроматографують на колонці з діоксидом силіцію, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол з градієнтом від 0 до 5% метанолу. Виділяють 0,45г основи (вихід (%)=77), яку переносять у 2мл 0,1N розчину гідрогенхлориду у ізопропанолі та концентрують під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем RP18, елюючи сумішшю 3/7 ацетонітрил/вода. Виділяють 0,42г гідрохлориду N-[3-[[[(1S)-4-(6-амінопірид-3-ил)-1-[(4-метилпіперид-1-ил)карбоніл]бутил]аміно]-сульфоніл]-5-фенілпірид-4-ил]пропанаміду.

Вихід (%)=66; темп.пл. (°C)=180-184;

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>(°)=+100 (c=0,2; метанол)

Приклад 9 (сполука 118):

Гідрохлорид [1,1'-дифеніл]-3-сульфонамід-N-[1S)-4-(5-аміно-2-піридил)-1-[[4-дифторметил]-1-піперидил]-карбоніл]бутил]-2-(форміламіно)-3'-метилу

9.1. [1,1'-дифеніл]-3-сульфонамід-2-аміно-N-[1S)-4-(5-аміно-2-піридил)-1-[[4-дифторметил]-1-піперидил]-карбоніл]бутил]-3-метилу

0,74мл триетиламіну (5,31ммоль) додають краплями до перемішаного розчину 0,64г (1,77ммоль) дигідрохлориду (1S)-5-аміно-α[[4-дифторметил]-1-піперидил]-карбоніл]-2-



піридинбутанаміду у 10мл дихлорметану, а потім краплями додають, при 0°C, розчин 2-аміно-3'-метил-[1,1'-дифеніл]-3-сульфонілхлориду (0,50г, 1,77ммоль) у 2мл дихлорметану. Після перемішування протягом 16 годин при кімнатній температурі, реакційне середовище випарюють під зниженим тиском. Залишок переносять у 100мл етилацетату та промивають 25мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію та далі 25мл насиченого розчину хлориду натрію та під кінець сушать сульфатом натрію. Розчинник випарюють під зниженим тиском та залишок хроматографують на діоксиді силіцію у суміші дихлорметан/метанол від 0 до 10% метанолу, для отримання 0,6г чистого продукту. Вихід(%)=60

9.2. Гідрохлорид N-[(1S)-4-(5-аміно-2-піридил)-1-[[4-дифлуорметилен]-1-піперидил]карбоніл]-бутил-2-(форміламіно)-3'-метил[1,1'-дифеніл]-3-сульфонамід

Розчин 0,55г N-[(1S)-5-аміно-2-піридил]-1-[[4-дифлуорметилген)-1-піперидил]карбоніл]бутил-2-(форміламіно)-3'-метил-2-N-аміно-[1,1'-дифеніл]-3-сульфонамід (1ммоль) у 3мл етилортоформіату гріють при 125°C з перемішуванням в атмосфері аргону протягом 7 годин. Реакційне середовище далі виливають у розчин 50мл оцтової кислоти та 5,0мл води і гріють при 100°C протягом 1 години. Після випарювання під зниженим тиском, залишок переносять у 100мл етилацетату, промивають 50мл насиченого розчину хлориду натрію та сушать сульфатом натрію. Розчинник випарюють під зниженим тиском та залишок переносять у 10мл 0,1N розчину гідрогенхлориду у ізопропанолі та випарюють під зниженим тиском. Продукт далі хроматографують на колонці з діоксидом силіцію RP18 у суміші H/100 гідрохлоридна кисло- та /ацетонітрил від 0 до 100% ацетонітрилу. Отримують так 0,22г потрібного продукту.

Вихід (%)=37; темп.пл. (°C)=168;

$[\alpha]_D^{20}$  (°)=+108 (с=0,2; метанол)

Приклад 10 (сполука 123):

Гідрохлорид N-[2-[(1S,3Z)-4-(5-аміно-2-піридил)-1-[[4-(дифлуорметилген)-1-піперидил]карбоніл]-3-бутеніл]аміно]сульфоніл]-6-(2-тієніл)феніл]ацетаміду

10.1. 18,3мл (105,2ммоль) дізопропілетиламіну додають до розчину 11,95г (52,6ммоль) метилу (2S)-2-[(2,2-диметил-1-оксопропокси)аміно]-4-пентіноату та 10г (63,1ммоль) 2-хлор-5-нітропіридину у 100мл дихлорметану, з наступним додаванням 380мг (2,6ммоль) броміду купруму. Середовище дегазують пропусканням крізь розчин аргону протягом 15 хвилин. Додають в атмосфері аргону до реакційного середовища 740мг (1,05ммоль) тетракіс(три феніл-фосфін)паладію(0), це далі кип'ятять під зворотним холодильником (температура =40°C) протягом 4 годин. Середовище стає чорним. Дихлорметан випарюють та залишок далі переносять у 500мл етилацетату. Органічну фазу промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать безводним сульфатом натрію та далі випарюють до суха. Випарений залишок очищають на діоксиді силіцію сумішшю циклогексан/етилацетат (85/15). Отримують 16,6г коричневого твердого порошку. Вихід (%)=90

10.2. Метилу (2S)-5-(5-аміно-2-піридил)-2-[(2,2-диметил-1-оксопропокси)аміно]-4-пентіноат

Суміш 11,6г (33,2ммоль) метилу (2S)-2-[(2,2-диметил-1-оксопропокси)аміно]-5-нітро-2-піридил]-4-пентіноату, 6,5г (116,2ммоль) заліза, 100мл води, 200мл етанолу та 20мл оцтової кислоти кип'ятять під зворотним холодильником протягом 5 годин. Етанол випарюють та середовище далі фільтрують крізь броунмілерит. Продукт екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать безводним сульфатом магнію та далі випарюють до суха. Випарений залишок очищають на діоксиді силіцію сумішшю дихлорметан/метанол(97/3). Отримують 8г коричневого масла. Вихід (%)=80

10.3. Метилу (2S,4Z)-5-(5-аміно-2-піридил)-2-[(2,2-диметил-1-оксопропокси)аміно]-4-пентеноат

4г (12,5ммоль) метилу (2S,4Z)-5-(5-аміно-2-піридил)-2-[(2,2-диметил-1-оксопропокси)аміно]-4-пентіноату розчиняють у 100мл етилацетату та поміщають у апарат Парра і гідрогенують при кімнатній температурі при тиску 8фунт/кв.дюйм, протягом 4 годин. Суміш фільтрують через Ватманівський папір та фільтрат випарюють. Сирий залишок очищають на діоксиді силіцію циклогексан/етилацетат суміш (1/1). Отримують 1,8г світло-коричневого порошку. Вихід (%)=45

10.4. (2S,4Z)-5-(5-аміно-2-піридил)-2-[(2,2-диметил-1-оксопропокси)аміно]-4-пентенова кислота

260мг гідроксиду літію (6,16ммоль) додають до розчину метилу (2S,4Z)-5-(5-аміно-2-піридил)-2-[(2,2-диметил-1-оксопропокси)аміно]-4-пентеноату у (1,8г, тобто 5,6ммоль) у суміші метанол/вода (45/15). Суміш залишають перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. Середовище випарюють до суха азеотропною відгонкою з толуолу. 1,6мл 4N гідрогенхлориду у діоксані та 30мл дихлорметану додають до середовища. Утворене середовище знов випарюють до суха. Очікувану сполуку отримують кількісно у формі оранжевої смоли.

10.5. 6-(1Z,4S)-5-[4-(дифлуорметилген)-1-піперидил]-4-[2,2диметил-1-оксопропокси)аміно]-5-оксо-1-пентеніл-3-піридинамін

2,82мл (16,1ммоль) діізопропілетиламіну додають, в атмосфері аргону, до розчину 1,07г (6,2ммоль) 4-дифлуорметилгенпіперидину у суміші дихлорметан/диметилформамід (8/2). Середовище охолоджують до 0°C. При цій температурі додають 2,2г (6,2ммоль) (2S,4Z)-5-(5-аміно-2-піридил)-2-[(2,2-диметил-1-оксопропокси)аміно]-4-пентеноат пентенової кислоти та 2,2г (6,93ммоль) TBUT. Суміші дають нагрітиса до кімнатної температури з перемішуванням протягом ночі. Середовище випарюють до суха та залишок переносять у етилацетат та промивають насиченим розчином карбонату натрію. Органічну фазу сушать безводним сульфатом натрію та випарюють до суха. Випарений залишок очищають на діоксиді силіцію сумішшю циклогексан/етилацетат/метанол (45/45/10). Вихід (%)=75.

10.6. Гідрохлорид N-[2-[[[(1S,3Z)-4-(5-аміно-2-піридил)-1-[[4-дифлуорметилген)-1-піперидил]карбоніл]-3-бутеніл]аміно]сульфоніл]-6-(2-тієніл)феніл]ацетаміду

46ммоль (11,5мл) 4N гідрогенхлориду у діок-

сані додають до розчину 1,95г (4,6ммоль) 6-(1Z,4S)-5-[4-(дифлуорметил)-1-піперидил]-4-[2,2-диметил-1-оксопропокси]аміно]-5-оксо-1-пентеніл-3-піридинаміну у 40мл дихлорметану. Середовище залишають перемішування протягом ночі при кімнатній температурі. Середовище випарюють до суха. 351мг (0,98ммоль) залишку переносять у 3мл дихлорметану та додають 401мл (2,9 4ммоль) триетиламіну. Середовище охолоджують до 0°C. При цій температурі додають 350мг (0,98ммоль) 2-[(діацетиламіно)-1,1'-дифеніл]-3-сульфонілхлорид. Суміші дають нагрітись до кімнатної температури з перемішуванням протягом 1 години. Середовище промивають водним розчином хлориду натрію та далі випарюють до суха. Залишок переносять у 5мл тетрагідрофурану. Аміак продувають через середовище, охолоджують до 0°C протягом 45 хвилин. Тетрагідрофуран випарюють та продукт далі очищають на діоксиді силіцію сумішшю циклогексан/етилацетат (3/7) та далі на оберненій фазі, використовуючи суміш N/100 гідрохлоридна кислота/ацетонітрил з градієнтом від 0% до 100% ацетонітрилу.

Вихід (%) = 20; темп. пл. (°C) = 170;

$[\alpha]_D^{20}$  (°) = +40 (c=0,2; метанол)

Приклад 11 (сполука 121):

Гідрохлорид N-[3-[[[(1S,3E)-4-(5-аміно-2-піридил)-1-[[4-дифлуорметил)-1-піперидил]карбоніл]-3-бутеніл]аміно]сульфоніл][1,1'-дифеніл]-2-ілацетамду

11.1. Метилу (2S)-2-[(трифенілметиламіно)-4-пентеноат

22мл (88ммоль) 4Н гідрогенхлориду у діоксані додають до розчину 2г (8,8ммоль) метилу (S)-2-[[1,1-диметилетокси]карбоксаміно]пент-4-іноату у 5мл дихлорметану. Суміш залишають перемішуватися протягом 2 годин при кімнатній температурі. Середовище випарюють до суха та далі переносять у 8мл дихлорметану. Додають 1,8мл (13,2ммоль) триетиламіну. Середовище охолоджують до 0°C. При цій температурі додають 2,6г (0,65ммоль) тритилхлориду. Суміші дають нагрітись до кімнатної температури з перемішуванням протягом ночі. Середовище промивають водою, сушать безводним сульфатом натрію та далі випарюють до суха. Випарений залишок очищають на діоксиді силіцію сумішшю циклогексан/етилацетат (9/1). Отримують 3г густого білого твердого продукту. Вихід (%) = 92.

11.2. Метилу (2S)-5-(трибутилстаніл)-2-[(трифенілметил)аміно]-4-пентеноат

Аргон продувають через розчин 200мг (0,54ммоль) метилу (2S)-2-[(трифенілметиламіно)-4-пентіноату у 2мл безводного тетрагідрофурану протягом 10 хвилин. Додають 5% тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (3мг; 2,7[10<sup>-3</sup> ммоль]). Коли середовище стає гомогенним, його охолоджують до 0°C. 173мкл (0,65ммоль) гідриду трибутилстануму додають краплями при 0°C, в атмосфері аргону. Середовище стає непрозорим і жовтим. Середовищу дають нагрітись до кімнатної температури з перемішуванням протягом 2 годин. Середовище випарюють до суха та далі очищають на Florisil, елюючи чистим циклогексаном. Отримують непрозору густу рідину.

11.3. Метилу (2S,4E)-5-(5-нітро-2-піридил)-2-[(трифенілметил)аміно]-4-пентеноат

Аргон продувають через розчин 80мг (0,13ммоль) метилу (2S)-5-(трибутилстаніл)-2-[(трифенілметил)аміно]-4-пентеноату та 39,5мг (0,19ммоль) 2-бром-5-нітропіридину у 1мл безводного діоксану, протягом 10 хвилин. Далі додають 11,4мг (0,0125ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0). Середовище утримують при 110°C протягом 24 годин, в атмосфері аргону. Середовище промивають насиченим розчином флуориду калію та далі екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать безводним сульфатом натрію та далі концентрують під зниженим тиском. Випарений залишок очищають на діоксиді силіцію сумішшю 98/2, а далі 95/5 циклогексан/етилацетат. Отримують 20мг жовтого масла. Вихід (%) = 31.

11.4. Метилу (2S,4E)-5-(5-аміно-2-піридил)-2-[(трифенілметил)аміно]-4-пентеноат

Суміш 1,2г (2,43ммоль) метилу (2S,4E)-5-(5-нітро-2-піридил)-2-[(трифенілметил)аміно]-4-пентеноату, 477мг (8,5ммоль) заліза, 3,6мл води, 7,2мл етанолу та 720мкл оцтової кислоти утримують при 110°C протягом 40 хвилин. Середовище фільтрують крізь броунмілерит. Етанол випарюють під зниженим тиском. Сирий залишок екстрагують сумішшю дихлорметан/ізопропанол (75/25). Органічну фазу сушать безводним сульфатом натрію та далі концентрують під зниженим тиском. Випарений залишок очищають на діоксиді силіцію сумішшю циклогексан/етилацетат (6/4). Отримують 500мг жовтого масла. Вихід (%) = 41,6.

11.5. Метилу (2S,4E)-2-[(2,2-диметил-1-оксопропіл)аміно]-5-[5-[2,2-диметил-1-оксопропіл)аміно]-2-піридил]-4-пентеноат

Розчин 500мг (1,08ммоль) метилу (2S,4E)-5-(5-аміно-2-піридил)-2-[(трифенілметил)аміно]-4-пентеноату у 3,24мл гідрохлоридної кислоти та 2мл тетрагідрофурану кип'ятять під зворотним холодильником при 65°C протягом 1 години 30 хвилин. Середовищу дають охолонути. 1Н гідроксид натрію додають до середовища, доки рН не стане основним. Додають 2,35г (10,8ммоль) дитрет-бутил карбонату. Середовище залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 24 годин. Середовище промивають діетиловим етером та далі знов підкислюють лимонною кислотою та сирий продукт екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать безводним сульфатом натрію та далі випарюють до суха. Отримують 300мг жовтого масла. Вихід (%) = 60.

11.6. N-(1S,3E)-1-[[4-дифлуорметил)-1-піперидил]карбоніл]-4-[5-(2,2-диметил-1-оксопропіл)аміно]-2-піридил]-3-бутеніл]-2,2-диметилпропанамід

300мг (0,73ммоль) метилу (2S,4E)-2-[(2,2-диметил-1-оксопропіламіно)-5-[5-[2,2-диметил-1-оксопропіл)аміно]-2-піридил]-4-пентеноату додають до розчину, охолодженого до 0°C, 120мг (0,73ммоль) 4-дифлуорметиленпіперидин у 8мл дихлорметану та 509мкл діізопропілетиламіну, з наступним додаванням 257мг (0,80ммоль) TBUTU. Середовище залишають перемішування при 0°C протягом 2 годин 30 хвилин. Дихлорметан випарюють. Залишок переносять у етилацетат, проми-

вають насиченим розчином карбонату натрію та далі водою і сушать безводним сульфатом натрію. Органічну фазу концентрують під вакуумом. Випарений залишок очищають на діоксиді силіцію сумішшю дихлорметан/метанол (99/1). Отримують 342мг жовтого масла. Вихід (%)=89.7.

11.7. Гідрохлорид N-[3-[[[(1S,3E)-4-(5-аміно-2-піридил)-1-[[4-дифлуорметилден)-1-піперидил]карбоніл]-3-бутеніл]аміно]сульфоніл][1,1'-дифеніл]-2-іацетаміду

4,6мл (6,6ммоль) 4Н гідрогенхлориду у діоксани додають до розчину 342мг (0,66ммоль) N-(1S,3E)-1-[[4-дифлуорметилден)-1-піперидил]-карбоніл]-4-[5-(2,2-диметил-1-оксопропіл)аміно]-2-піридил]-3-бутеніл]-2,2-диметилпропанаміду у 4мл дихлорметану. Середовище перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Середовище випарюють до суха. Випарений залишок переносять у 3мл дихлорметану. Додають 315мкл (2,31ммоль) триетиламіну. Середовище охолоджують до 0°C. При цій температурі додають 232мг (0,66ммоль) 2-(діацетиламіно)-[1,1'-дифеніл]-3-сульфонілхлориду. Середовищу дають нагрітись до кімнатної температури з перемішуванням протягом 2 годин. Середовище промивають насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушать безводним сульфатом натрію та далі випарюють до суха. Залишок переносять у 4мл тетрагідрофурану та охолоджують до 0°C. Аміак продувають через суміш протягом 45 хвилин при 0°C. Суміш випарюють до суха. Випарений залишок очищають на діоксиді силіцію сумішшю циклогексан/етилацетат (2/8) та далі на оберненій фазі, використовуючи суміш N/100 гідрохлоридна кислота/ацетонітрил з градієнтом від 0 до 100% ацетонітрилу. Отримують 150мг очікуваної сполуки.

Вихід (%)=38; темп.пл. (°C)=175;

$[\alpha]_D^{20} = +76$  (c=0,1; метанол)

Приклад 12 (сполука 126):

Гідрохлорид (S)-N-[3-[[[3-(5-аміно-2-піридил)-1-[[4-(дифлуорметилден)-1-піперидил]карбоніл]пропіл]аміно]сульфоніл][1,1'-дифеніл]-2-іл]ацетаміду

12.1. Фенілметилу (S)-4-йод-2-[[[фенілметокси]карбоніл]аміно]бутаноат

14г (43ммоль) ді(ацетилокси)йодбензолу та 10,5г (41ммоль) йоду додають до розчину 30г (80ммоль) 1-фенілметилу (L)-(N)-[[[фенілметокси]карбоніл]глутамат у 800мл тетрагідролориду карбону, в атмосфері аргону. Суміш кип'яють під зворотним холодильником при УФ-опромінуванні. Через 1 годину 30 хвилин, наступні 14г (43ммоль) ді(ацетилокси)йодбензол та 10,5г йоду додають. Після УФ-опромінування протягом 2 годин, суміш промивають 10% розчином гідросульфату натрію (2х300мл), далі 200мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію та далі 200мл води. Суміш сушать сульфатом натрію, концентрують під зниженим тиском та очищають фільтруванням через колонку з силікагелем, елюючи сумішшю 95/5 циклогексан/етилацетат. 12,8г фенілметилу (S)-4-йод-2-[[[фенілметокси]карбоніл]аміно]бутаноату отримують у формі масла. Вихід (%)=35.

12.2. Фенілметилу (S)-5-нітро- $\alpha$ -[[[фенілметокси]карбоніл]аміно]-2-піридинбутаноат

Суспензію 6г (92ммоль) порошку цинку та 0,4мл (4,7ммоль) 1,2-дибромметану у 7мл безводного N,N-диметилформаміду гріють при 60°C з перемішуванням та в атмосфері аргону протягом 45 хвилин. Далі додають 0,126мл (1ммоль) триметилсилілхлориду та суміш енергійно перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчин 7г (15,4ммоль) фенілметилу(S)-4-йод-2-[[[фенілметокси]карбоніл]аміно]бутаноату у 1мл безводного N,N-диметилформаміду додають далі. Через 30 хвилин при кімнатній температурі 0,28г (0,31ммоль)

трис(добензиліденацетон)дипаладію(0), 0,38г (1,24ммоль) три-орто-толілфосфіну, 3,78г(18,5ммоль) 2-бром-5-нітропіридину та 1мл безводного N,N-диметилформаміду додають при кімнатній температурі та суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційне середовище переносять у 200мл етилацетату та 5г активованого вугілля і далі фільтрують крізь шар броунмілериту. Шар на фільтрі промивають 2х100мл етилацетату та органічні фази поєднують, промивають 5х100мл води, сушать сульфатом натрію та концентрують під зниженим тиском. Залишок очищають фільтруванням на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю циклогексан/етилацетат з градієнтом від 0 до 20% етилацетату. 5,16г фенілметилу (S)-5-нітро- $\alpha$ -[[[фенілметокси]карбоніл]аміно]-2-піридинбутаноату отримують так у формі жовтої піни. Вихід (%)=74.

12.3. (S)- $\alpha$ ,5-діаміно-2-піридинбутанова кислота

Суміш 5,16г (11,5ммоль) фенілметилу (S)-5-нітро- $\alpha$ -[[[фенілметокси]карбоніл]аміно]-2-піридинбутаноату, 2г активованого вугілля та 0,77г активного паладію на вугіллі у 100мл метанолу та 100мл води перемішують протягом 4 діб під тиском водню 60фунт/кв.дюйм при кімнатній температурі. Реакційне середовище фільтрують крізь шар броунмілериту та шар на фільтрі промивають 3х50мл киплячої води. Водні фази поєднують та концентрують під зниженим тиском. 2,05г (S)- $\alpha$ ,5-діаміно-2-піридинбутанової кислоти отримують так у формі білого твердого продукту. Вихід (%)=92; темп. пл. (°C)>260.

12.4. (S)- $\alpha$ ,5-біс[[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]-2-піридинбутанова кислота 1,05мл (9,19ммоль) водного 35% розчину гідроксиду натрію та 2г (9,17ммоль) біо(1,1-диметилетил)дикарбонату додають до розчину 0,85г (4,36ммоль)(S)- $\alpha$ ,5-діаміно-2-піридинбутанової кислоти у 50мл води та 50мл 1,1-диметилетанолу. Розчин перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі та ще додають 2г (9,17ммоль) біс(1,1-диметилетил)дикарбонату та 1мл водного 35% розчину гідроксиду натрію. Після перемішування протягом 15 годин при кімнатній температурі, реакційне середовище розбавляють 100мл водного 1N розчину гідроксиду натрію та 50мл насиченого розчину хлориду натрію і далі промивають 2х300мл ефіру. Водну фазу підкислюють лимонною кислотою до pH=4-5 та далі екс-

трагують сумішшю 75/25 дихлорметан/ізопропанол (2x100мл). Органічні фази поєднують та концентрують під зниженим тиском. Залишок переносять у 100мл толуолу та концентрують знов під зниженим тиском. 1,18г (S)- $\alpha$ -5-біс[[1,1-диметилетокси]-карбоніл]аміно]-2-піридинбутанову кислоту отримують у формі густого масла. Вихід (%)=69

12.5. 1,1-диметилетил(S)-1-[[4-(дифлуорметилден)-1-піперидил]карбоніл]-3-[5-[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]-2-піридил]-пропіл]карбамат

1,16г (3,6ммоль) тетрафлуорборату O-(1-бензотриазолт)-N,N,N',N'-тетраметилуронію (TBTU) додають, в атмосфері аргону з перемішуванням при 0°C до суміші 1,18г (3ммоль) (S)- $\alpha$ -5-біс[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]-2-піридинбутанової кислоти, 1,15мл (6,6ммоль) N,N-діізопропілетиламіну та 0,56г (3,3ммоль) гідрохлориду 4-дифлуорметилден-1-піперидину у 30мл дихлорметану. Суміші дають нагрітиса до кімнатної температури та перемішування продовжують протягом 2 годин. Реакційне середовище розбавляють 50мл дихлорметану та промивають 50мл води, а далі 50мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію та знов 2x50мл води. Органічну фазу сушать сульфатом натрію та концентрують під зниженим тиском і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю 1/1 циклогексан/етилацетат. 1,62г 1,1-диметилетил (S)-1-[[4-(дифлуорметилден)-1-піперидил]карбоніл]-3-[5-[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]-2-піридил]пропіл]карбамату отримують у формі густого масла. Вихід (%)=100

12.6. Гідрохлорид (S)-5-аміно- $\alpha$ -[[4-(дифлуорметилден)-1-піперидил]карбоніл]аміно]-2-піридинпропанаміну

Розчин 1,62г (3,18ммоль) 1,1-диметилетил (S)-1-[[4-(дифлуорметилден)-1-піперидил]карбоніл]-3-[5-[[1,1-диметилетокси]карбоніл]аміно]-2-піридил]пропіл]карбамату у 50мл дихлорметану обробляють протягом 5 хвилин при 0°C струменем гідрогенхлориду. Розчин дають нагрітиса до кімнатної температури та перемішування продовжують протягом 3 годин. Білий отриманий осад далі відфільтровують та промивають 10мл дихлорметану. 1г високо гігроскопічного гідрохлориду (S)-5-аміно- $\alpha$ -[[4-(дифлуорметилден)-1-піперидил]карбоніл]аміно]-2-піридинпропанаміну (1:2) отримують та використовують без подальшої очистки на наступному етапі. Вихід (%)=88; темп.пл. (°C)=70

12.7. Гідрохлорид (S)-N-[3-[[3-(5-аміно-2-піридил)-1-[[4-(дифлуорметилден)-1-піперидил]карбоніл]-пропіл]аміно]сульфоніл][1,1'-дифеніл]-2-іл]ацетаміду

0,8мл (5,7ммоль) триетиламіну додають до розчину 0,7г (1,83ммоль) гідрохлориду (S)-5-аміно-

$\alpha$ -[[4-(дифлуорметилден)-1-піперидил]карбоніл]-2-піридинпропанаміну (1:2) у 20мл дихлорметану та утворений розчин охолоджують до 0°C з перемішуванням. Далі додають порціями 58г (1,64ммоль) 2-(діацетиламіно)-[1,1'-дифеніл]-3-сульфонілхлориду. Через 2 години при 0°C додають 50мл дихлорметану та розчин промивають послідовно 2x20мл води, 50мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію та 2x10мл води. Органічну фазу сушать сульфатом натрію та концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок переносять у 20мл тетрагідрофурану та далі охолоджують до 0°C і обробляють протягом 5 хвилин струменем аміаку. Реакційній суміші дають нагрітиса до кімнатної температури та через 4 години концентрують під зниженим тиском. Отриманий залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи під тиском сумішшю 99/1 дихлорметан/метанол. Після ліофілізації під зниженим тиском, залишок далі переносять у 1,8мл 1M розчин гідрогенхлориду у метанолі (1,8ммоль) та знов концентрують під зниженим тиском, а далі очищають хроматографією на колонці RP18, елюючи сумішшю ацетонітрил/N/1000 гідрохлоридна кислота з градієнтом від 5/95 до 100/0 протягом 60 хвилин. Після ліофілізації отримують 0,61г гідрохлориду (S)-N-[3-[[3-(5-аміно-2-піридил)-1-[[4-(дифлуорметилден)-1-піперидил]карбоніл]пропіл]аміно]сульфоніл][1,1'-дифеніл]-2-іл]ацетаміду у формі білого порошку.

Вихід (%)=60; темп.пл. (°C)=184-186;

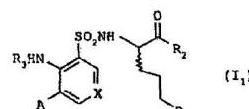
$[\alpha]_D^{20}$  = +118 (с=0,23; метанол)

Ключ до нижченаведених таблиць:

у колонці "сіль", "HCl" відповідає гідрохлориду, а співвідношення у дужках співвідношенню (кислота/основа),
















у колонці  $[\alpha]_D^{20}$  (°), с=0,2; метанол, окрім сполук 9 та 11 (с=0,4; метанол).

Таблиця 1





















но.	R <sub>3</sub>	X	A	R <sub>2</sub>	B	Сіль	Темп. плавл. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
1	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	155-159	+ 89
2	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	128-133	+ 86
3	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	144-148	+120

4	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	145-150 + 110
5	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (2:1)	145-150 + 138
6	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	136-140 + 103
7	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	140-144 + 60
8	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	122-126 + 83

№.	R <sub>3</sub>	X	A	R <sub>2</sub>	B	Слв.	Темп. плавль. (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°)
9	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	112	+ 114
10	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	134-138	+ 112
11	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	116	+ 102
12	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	144-148	+ 102
13	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	158-162	+ 80



















14	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	135-140 + 108
15	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	142-146 + 103
16	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				-	154-158 + 123
17	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	146-150 + 139
18	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	143-147 + 62

No.	R <sub>3</sub>	X	A	R <sub>2</sub>	B	Слм.	Темп. плавл. (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
19	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	132-136 + 93	
20	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	142-146 + 111	
21	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	145-149 + 128	
22	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	140-144 + 97	
23	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	152-156 + 82	
24	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	136-140 + 90	



















25	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	146-150 + 76
26	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	146-150 + 101
27	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	142-146 + 65
28	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	150-154 + 66
29	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	160-164 + 69

№.	R <sub>3</sub>	X	A	R <sub>2</sub>	B	Слм.	Темп. плавл. (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
30	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	150-154	+72
31	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	149-152	+118
32	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	146-150	155
33	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	143-147	+56
34	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	144-148	+95

35	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	146-150 + 77
36	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	147-151 + 122
37	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	159-163 + 114
38	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	150-156 + 65
39	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	188-192 + 64

No.	R <sub>3</sub>	X	A	R <sub>2</sub>	B	Слм.	Темп. плавл. (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
40	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	153-157	+74
41	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	166-170	+95
42	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	172-176	+82
43	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	138-142	+85
44	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	157-161	+102
45	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	156-160	+86

46	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	163-167 + 70
47	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	152-156 + 92
48	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	154-158 + 91
49	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	154-158 + 78
50	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	156-160 + 91
51	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	148-152 + 79

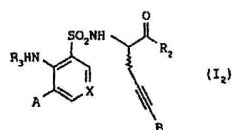
Но.	R <sub>3</sub>	X	A	R <sub>2</sub>	B	Слв.	Темп. плавл. (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>
52	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	170-174	+90
53	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF				HCl (1:1)	150-154	+88
54	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	170-172	+132
55	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	166-168	+122
56	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	160-162	+82
57	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF				HCl (1:1)	150-154	+39

58	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF				HCl (1:1)	148-152	+90
59	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	148-152	+77
60	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	154-158	+106
61	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	144-148	+91
62	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	158	+78
63	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	162	+110
No.	R <sub>3</sub>	X	A	R <sub>2</sub>	B	См.	Темпл. кипения (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°)
64	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	148	+86
65	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	148-152	+81
66	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	146-150	+67
67	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	140-144	+102
68	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	150-154	+59
69	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl (1:1)	154-155	+85
70	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	139-140	+100
71	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl	176-180	+84
72	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	178-182	+71
73	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	138-139	+155
74	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl	145-146	+126
75	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	146-147	+62
76	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl	156-157	+84
77	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl	147-148	+136
78	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl	168	+83
79	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl	164	+63
No.	R <sub>3</sub>	X	A	R <sub>2</sub>	B	См.	Темпл. кипения (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°)
80	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	152	+112
81	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	160	+107
82	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	155-157	+130
83	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl	159-161	+106
84	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	160-164	+105
85	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	180-184	+88
86	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	230-234	+100

87	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	153-157	+74
88	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	144-148	+77
89	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	160-164	+66
90	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	150-154	+87
91	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CBr				HCl	166-170	+76
92	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	160-164	+100
93	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	152-156	+82
94	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl	162-166	+101
95	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl	148-152	+57
96	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl	145-149	+64
97	-COCH <sub>3</sub>	CBr				HCl	168-172	+50
98	-COCH <sub>3</sub>	CH				HCl	153-158	+191
99	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	72-76	+50
100	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	145-149	+47
101	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				-	139	+127
102	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	134	+114
103	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	137	+122
104	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				-	139	+132
105	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	173-177	+108
106	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	170-174	+129
107	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	160-164	+124
108	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	162-164	+120
109	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	142-146	+87
110	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	162-166	+116
111	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	165-169	+94.5
112	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	156-160	+83
113	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH				HCl	158-162	+109
114	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N				HCl	180-184	+100
115	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N				HCl	178-182	+85
116	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N				HCl (2:1)	190-194	+73
117	-COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N				HCl (1.5:1)	180-184	+91
118	-CHO	CH				HCl	168	+108

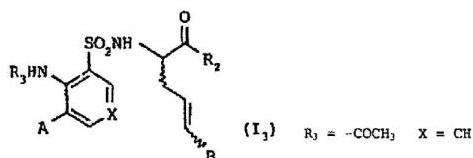


Таблиця 2



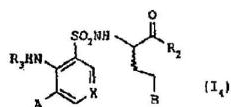
но.	R <sub>3</sub>	X	A	R <sub>2</sub>	B	сіль	темпл. плавл. (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°)
119	-COCH <sub>3</sub>	CH				НСІ	166	+52

Таблиця 3



но.	Конфігурація подвійного зв'язку	A	R <sub>2</sub>	B	сіль	темпл. плавл. (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°)
120	цис				НСІ	161	+68
121	транс				НСІ	275	+76
122	цис				НСІ	119	+134
123	цис				НСІ	170	+40
124	транс				НСІ	173.5	+87
125	транс				-	-	-

Таблиця 4



но.	R <sub>3</sub>	X	A	R <sub>2</sub>	B	сіль	темпл. плавл. (°C)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (°)
126	-COCH <sub>3</sub>	CH				НСІ	184-6	+118 (с = 0,23)

Сполуки винаходу піддано фармакологічним дослідженням, які демонструють їх антитромботичні та антикоагуляційні властивості та їх цінність як терапевтично активних речовин.

1. Визначення константи інгібування (K<sub>i</sub>) з огляду на тромбін (in vitro)

25мкл розчину тест-сполуки (вивчено 7 концентрацій), 50мкл розчину хромогенного субстрату (вивчено 2 концентрації; S2238 Chromogenix™) розчиняють у буфері Трис при рН7,5 (50мМ Трис, 100мМ NaCl та 0,1% BSA), а під кінець 25мкл роз-

чину тромбіну з концентрацією 0,24одиниць/мл, поміщають у кожен комірку 96-коміркового мікропланшету. Вивільнення 4-нітроаніліну відстежують при 405нм, використовуючи планшетний зчитувач.

K<sub>i</sub> визначають способом Диксона.

Сполуки винаходу інгібують людини тромбін, їх K<sub>i</sub> знаходиться між 0,001 та 100мМ.

2. Антикоагуляційна активність стосовно плазми щурів (ex vivo)

Самце CD щурів масою 200-250г обробляють тест-сполукою або її носієм перорально. Тварини далі анестезують нембуталом (Nembutal™)(60мгк; 0,1мл/кг), кров збирають поверх 3,8% три натрій-нітрату (1об'єм/9об'ємів крові), використовуючи ретро-орбітальну та отримують плазму центрифугу протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. 200мл плазму центрифугуванням 3000хg далі інкубують при 37°C з 200мкл розчину тромбіну, кінцева концентрація тромбіну складає 0,75 NIH-одиниць/мл, та занотують час згортання.

Антикоагуляційну дію виражено як процент збільшення часу згортання тромбіну у зразках плазми, зібраних через 30 та 90 хвилин після застосування 20мг/кг перорально, він знаходиться в межах між 100 та 2000%.

3. Антитромботична активність у щурах у моделі змішаного артеріо-венного тромбозу (in vivo)

Утворення тромбу у щурів здійснюють розміщенням шунта між лівою шийною веною та правою сонною артерією; бавовняну нитку, імпрегновану тромбопластином, (тканини й фактор або ТФ) вставляють у шунт. Сполук застосовують перорально у кількох дозах за 30 або 60 хвилин перед вставкою шунта. П'ять хвилин після вставки шунта, утворений на місці контакту з ниткою +ТФ тромб, видаляють та швидко зважують. Антитромботичну активність оцінюють за зменшенням маси тромбу (мг) негайно після видалення у тварини, обробленої сполукою, порівняно з контрольними тваринами, обробленими носієм.

Антитромботичну активність виражено як АД<sub>50</sub>, доза, яка зменшує масу тромбу негайно після видалення на 50%. Ці дози знаходяться в межах між 0,1 та 50мг/кг.

4. Проникність мембран in vitro

Сполуки винаходу оцінюють у моделі проникності мембран на лінії клітин Caco-2, отриманій з аденокарциноми людини. Ця лінія клітин складає модель за вибором для дослідження поглинання ксенобіотиків [P. Artusson, Therapeutics Drug Camier System (1991), 8(4), pp305-330]. Проникнення сполук винаходу виражено як функцію кількості продукту, у який перетнув клітинний бар'єр за 2 години. Ці величини знаходяться в межах між 0 та 50%.

Сполуки винаходу можуть бути корисними при будь-якому клінічному показанні, пов'язаному з тромбозом або при показанні, в якому можуть відбуватися тромботичні ускладнення.

На закінчення, вони можуть бути у будь-якій формі, яка є придатною для перорального, парентерального або внутрішньовенного застосування, як-то плоскі таблетки, покриті таблетки, желатинові капсули, вафельні капсули, суспензії або розчи-

ни для пиття чи ін'єкцій, тощо, у комбінації з придатними ексципієнтами. Усі ці форми дозують для

можливості застосування 1-1000мг на добу кожним пацієнтом, одною чи більше дозами.