



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102540** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)

*C07D 209/14* (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)  
*A61K 31/343* (2006.01) *A61P 43/00*  
*A61K 31/381* (2006.01) *C07D 231/12* (2006.01)  
*A61K 31/404* (2006.01) *C07D 231/20* (2006.01)  
*A61K 31/415* (2006.01) *C07D 231/56* (2006.01)  
*A61K 31/416* (2006.01) *C07D 235/14* (2006.01)  
*A61K 31/4184* (2006.01) *C07D 307/81* (2006.01)  
*A61K 31/4355* (2006.01) *C07D 333/58* (2006.01)  
*A61K 31/4365* (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01) *C07D 491/048* (2006.01)  
*C07D 495/04* (2006.01)

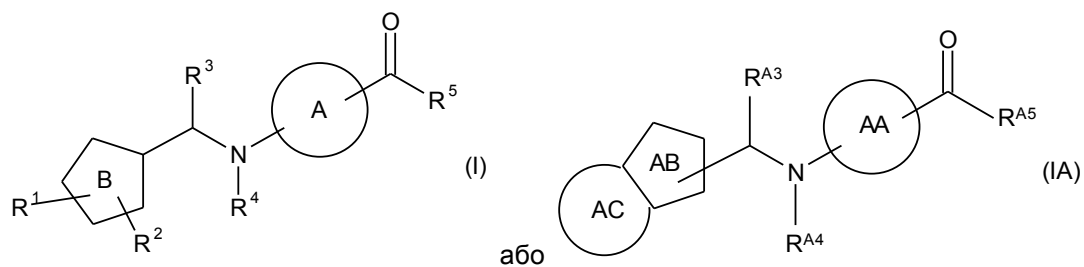
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2010 11784</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Банно Йошіхіро (JP), Хара Ріома (JP), Токунох Ріосукі (JP)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>04.03.2009</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТІКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka- shi, Osaka, 5410045, Japan (JP)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.07.2013</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>2008-055250, 2009-025511</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>JP 2006500325 (A), 05.01.2006 JP 2005511683 (A), 28.04.2005 WO 2007106181 (A2), 20.09.2007 WO 2004098528 (A2), 18.11.2004 JP 2006528687 (A), 21.12.2006</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>05.03.2008, 06.02.2009</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>JP, JP</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.11.2010, Бюл.№ 21</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.07.2013, Бюл.№ 14</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/JP2009/054095, 04.03.2009</b>	

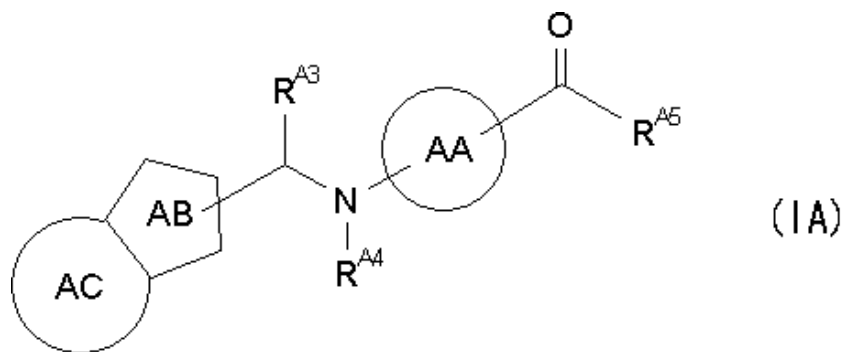
**(54) П'ЯТИЧЛЕННІ ГЕТЕРОЦИКЛИ, ЇХ КОНДЕНСОВАНІ ПОХІДНІ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В ЛІКУВАННІ ДІАБЕТУ****(57) Реферат:**

Описується агент для профілактики або терапії діабету, який має надзвичайну ефективність.  
Сполука представлена формулою:

UA 102540 C2



де кожен символ є таким, як описано в описі,  
або її сіль.



(Галузь винаходу)

Представлений винахід стосується гетероциклічної сполуки, що має глюкагонантагоністичну дію, яка є корисною для профілактики або лікування діабету і т.і..

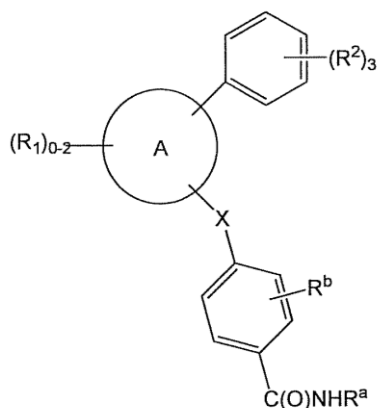
(Передумови створення винаходу)

5 Глюкагон є прямим пептидним гормоном з 29 амінокислотами, який секретується панкреатичними  $\alpha$  клітинами і промотує глікогеноліз і глюконеогенезис в печінці. Пацієнти хворі на діабет зазвичай мають активоване секретування і реактивність глюкагону, який є причиною гіперглікемії. Крім того, антагоністи рецептора глюкагону можуть стримувати надлишкове продукування цукру печінкою, шляхом призупинення дії глюкагонів, і є корисними як

10 терапевтичні лікарські засоби для діабету.

Як антагоністи глюкагону, відомі наступні сполуки.

1) сполука представлена наступною формулою:



15

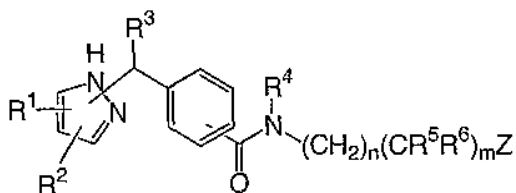
де кільцем А є 6-10-членний арил, 6-10-членна ароматична гетероциклічна група, 6-членний арил конденсований з 5- або 6-членним карбоциклом;  $R_1$  є, коли він присутній, (а) галоген, OH,  $CO_2R^4$ ,  $SO_pR^5$ , CN,  $NO_2$ ,  $C(O)NR^6R^7$  або  $NR^6R^7$ , (b)  $C_{1-6}$  алкіл,  $C(O)C_{1-6}$  алкіл або  $C(O)C_{1-6}$  алкіл (можливо заміщений (а)), (с) 6-10-членний арил, арилокси або арилтіо, або 5-10-членна ароматична гетероциклічна група, ароматичний гетероцикліл-окси або ароматичний гетероцикліл-тіо (кожен можливо заміщений (а) або (b)); ці групи є додатково заміщеними піразолом, імідазолом, тетразолом, піролом, триазолом, тіазолом, фураном, тіофеном, тіадіазолом або оксазолом (кожен можливо заміщений (а) або (b)));  $R^2$  є H, або замісник (а) або (b); X є -O-, -S-,  $-(C(R^3)_2)_{1-2}$ -,  $-OC(R^3)_2$ - або  $-C(R^3)_2O$ -;  $R^3$  є H, або  $C_{1-10}$  алкіл,  $C_{2-4}$  алкеніл, арил або ароматична гетероциклічна група (заміщена (а) або (b)); один з  $R^3$  є іншим ніж H або  $C_{1-10}$  алкіл);  $R^4$  є H або  $C_{1-6}$  алкіл;  $R^5$  є  $C_{1-10}$  алкіл, арил або арил- $C_{1-10}$  алкіл;  $R^6$  і  $R^7$  кожен є H або  $C_{1-3}$  алкіл; p є 0 - 2;  $R^a$  є  $CH_2CH_2CO_2R^4$ ,  $CH_2CH(OH)CO_2R^4$  або 5-тетразоліл; і  $R^b$  є H, або замісник (а) або (b)] (патентний документ 1: WO2006/102067).

20

25

2) Сполука представлена наступною формулою:

30

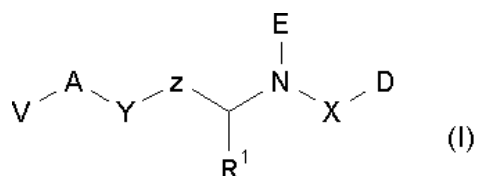


35

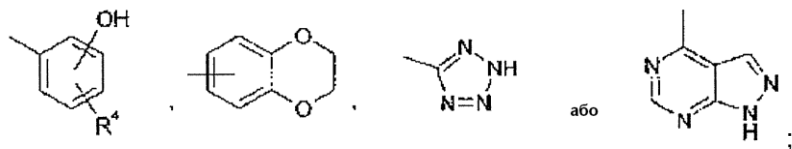
де  $R^1$  є (а)  $C_{1-10}$  алкіл,  $C_{2-10}$  алкеніл або  $C_{2-10}$  алкініл (кожен можливо заміщений), або (b) арил, ароматична гетероциклічна група або неароматична гетероциклічна група (кожен можливо заміщений);  $R^2$  є H або  $R^1$ ;  $R^3$  і  $R^4$  кожен є H або  $C_{1-10}$  алкіл;  $R^5$  є H або F;  $R^6$  є H, OH, F або  $C_{1-3}$  алкіл, або  $R^5$  і  $R^6$  утворюють оксо;  $R^8$  є H, або  $C_{1-10}$  алкіл (заміщений феніл, OH,  $OC_{1-6}$  алкіл,  $CO_2H$ ,  $CO_2C_{1-6}$  алкіл, гало); m є 0 - 2; n є 1 - 6; коли один з m і n є іншим ніж 0, Z є  $COR^8$ , 5-тетразоліл або 5-(2-оксо-1,3,4-оксадіазоліл), і коли m і n обидва є 0, Z є 5-тетразоліл або 5-(2-оксо-1,3,4-оксадіазоліл)] (патентний документ 2: WO2004/069158).

40

3) Сполука представлена наступною формулою:

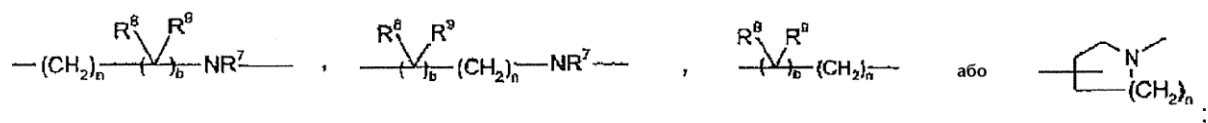


де V є  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2\text{OR}^3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^2$ ,



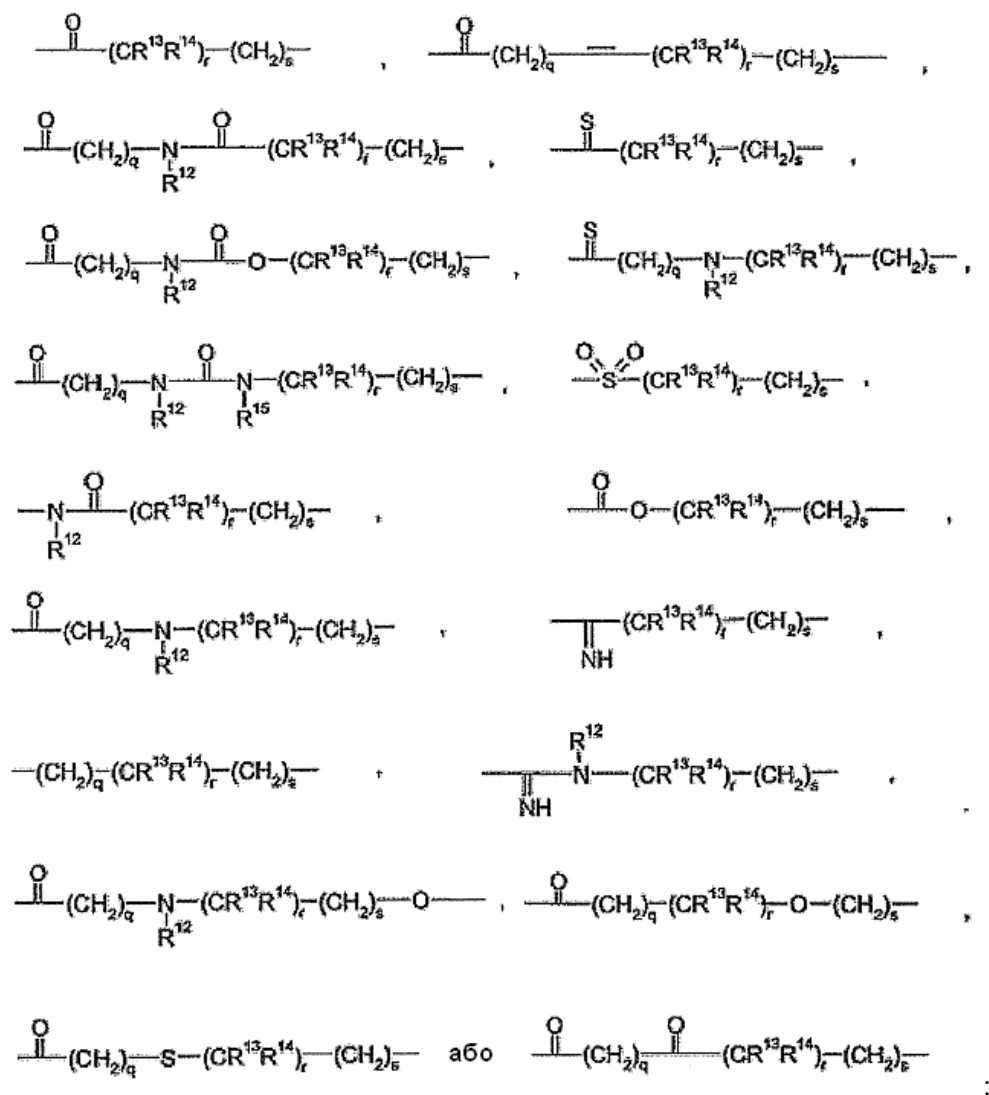
5

$\text{R}^2$  і  $\text{R}^3$  кожен є незалежно H або  $\text{C}_{1-6}$  алкіл;  $\text{R}^4$  є H, галоген і т.і.; A є

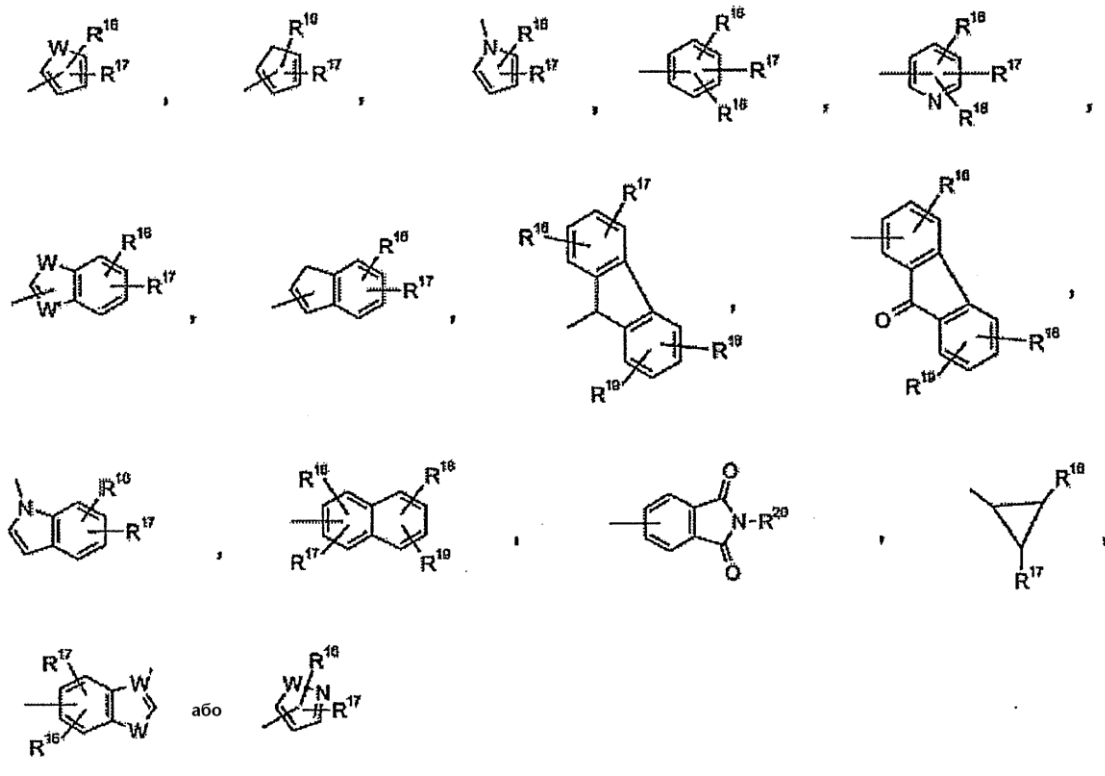


10

$b \in 0$  або  $1$ ;  $n \in 0 - 3$ ;  $\text{R}^7$  є H,  $\text{C}_{1-6}$  алкіл і т.і.;  $\text{R}^8$  і  $\text{R}^9$  кожен є незалежно H або  $\text{C}_{1-6}$  алкіл; Y є  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{O}-$  або зв'язок; Z є феніл, 5 - 6-членний ароматичний гетероцикл (кожен можливо заміщений гало і т.і.);  $\text{R}^1$  є H або  $\text{C}_{1-6}$  алкіл; X є

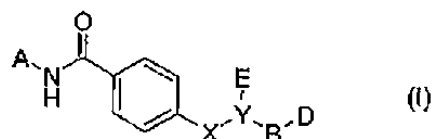


$r \in 0$  або  $1$ ;  $q$  і  $s$  кожен  $\in 0 - 3$ ;  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  і  $R^{15}$  кожен  $\in$  незалежно H або  $C_{1-6}$  алкіл; D  $\in$



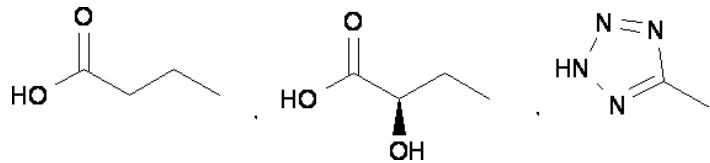
5  $W \in -O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_2-$  або  $-NR^{20}-$ ;  $W' \in =CR^{20'}$  або  $-N=$ ;  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  і  $R^{19}$  кожен  $\in$  незалежно H,  $-C(O)NR^{21}R^{22}$ ,  $-C(O)R^{21}$  і т.і.;  $R^{20}$  і  $R^{20'}$  кожен  $\in$  H,  $C_{1-6}$  алкіл,  $C_{3-8}$  циклоалкіл або  $C_{3-8}$  циклоалкіл- $C_{1-6}$  алкіл;  $R^{21}$  і  $R^{22}$  кожен  $\in$  H,  $-CF_3$ ,  $C_{1-6}$  алкіл, арил, ароматична гетероциклічна група і т.і.; і E  $\in$  необов'язково заміщений 3-9-членний моноцикл або біцикл (патентний документ 3: WO00/69810).

10 4) Сполука представлена наступною формулою:

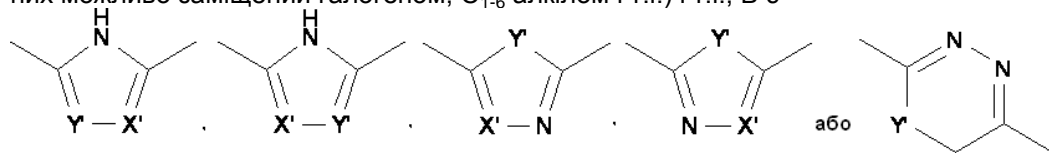


де A  $\in$

15



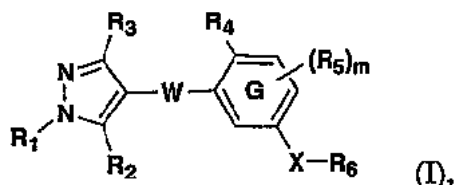
20 X  $\in$  зв'язок,  $-CR^1R^2-$  або  $-NR^1-$ ; Y  $\in$   $>CR^3-$  або  $>N-$ ;  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  кожен  $\in$  незалежно H або  $C_{1-6}$  алкіл, або  $R^1$  і  $R^2$  необов'язково утворює подвійний зв'язок; E  $\in$   $C_{1-10}$  алкіл або  $C_{3-10}$  циклоалкіл,  $C_{3-10}$  циклоалкіл- $C_{1-6}$  алкіл, арил, ароматична гетероциклічна група або арил- $C_{1-6}$  алкіл (кожен з них можливо заміщений галогеном,  $C_{1-6}$  алкілом і т.і.) і т.і.; B  $\in$



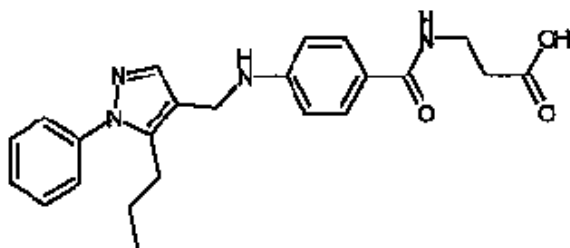
$X' \in -N=$  або  $-CR^8=$ ;  $Y' \in -S-$ ,  $-O-$  або  $NR^8-$ ;  $R^8 \in H$ , або  $C_{1-6}$  алкіл або арил (кожен з них можливо заміщений галогеном,  $C_{1-6}$  алкілом і т.і.);  $R^9 \in H$  або  $C_{1-6}$  алкіл;  $D \in$  арил або ароматична гетероциклічна група (кожен можливо заміщений галогеном,  $C_{1-10}$  алкілом,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкілом, арилом (ці кільця є можливо заміщеними галогеном,  $C_{1-10}$  алкілом і т.і.) і т.і.) (патентний документ 4: WO2004/002480).

На додаток, відома наступна сполука.

5) Сполука представлена наступною формулою



де  $G \in$  феніл або піридил;  $W \in -NH(C=O)(CHR_g)_r-$ ,  $-CH(R_g)NH-$ ,  $-NHCH(R_g)-$ ,  $-CH_2-O-$  або  $-(C=O)O-$ ;  $R^8 \in H$  або алкіл;  $r \in 0, 1$  або  $2$ ;  $R^1 \in H$ , необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщена ароматична гетероциклічна група, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщена неароматична гетероциклічна група і т.і.;  $R^2 \in H$ , необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений алкокси, аміно і т.і.;  $R_3 \in H$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ , галоген, необов'язково заміщений  $C_{1-4}$  алкіл,  $-OR_{11}$  і т.і.;  $R_4 \in H$ , необов'язково заміщений  $C_{1-4}$  алкіл, галоген,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR_{13}$  і т.і.;  $R^5 \in -CF_3$ ,  $-OCF_3$ , необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщена неароматична гетероциклічна група, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщена ароматична гетероциклічна група,  $-OR_{13}$ ,  $-C(=O)R_{13}$ ,  $-C(=O)NR_{13}R_{14}$  і т.і.;  $X \in -(C=O)NH-$ ,  $-NH(C=O)-$ ,  $-NH(C=O)O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-CO_2-$  або зв'язок;  $R^6 \in H$ , необов'язково заміщений  $C_{1-4}$  алкіл, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений фенокси, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщена неароматична гетероциклічна група, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщена ароматична гетероциклічна група і т.і.;  $R_6$  і  $R_5$  можуть бути зв'язані один з одним з утворенням 5- або 6-членного кільця;  $R_{11}$ ,  $R_{13}$  і  $R_{14}$  кожен є незалежно  $H$ , необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщена неароматична гетероциклічна група, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений ароматичний гетероцикл;  $m \in 0, 1, 2$  або  $3$ , яка є корисною як терапевтичний агент при запальних захворюваннях, особливо наступна сполука



(патентний документ 5: WO2004/098528).

патентний документ 1: WO2006/102067

патентний документ 2: WO2004/069158

патентний документ 3: WO00/69810

патентний документ 4: WO2004/002480

патентний документ 5: WO2004/098528

Опис винаходу

Проблеми, що вирішуються винаходом

Бажаним є створення сполуки, що має надзвичайну ефективність і користь при профілактиці або лікуванні діабету і т.і..

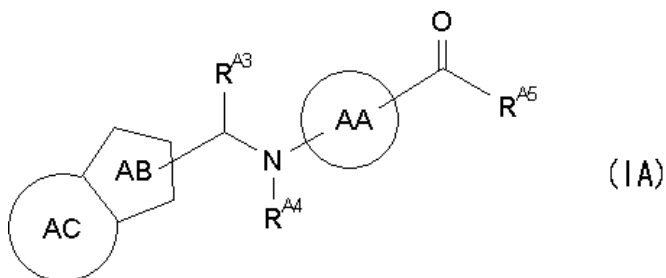
Засоби вирішення проблеми

Винахідниками було встановлено, що сполука представлена наступною формулою (I) або її сіль (іноді далі згадується в представленому описі як "сполука (I)") і сполука представлена формулою (IA) або її сіль (іноді далі згадується в представленому описі як "сполука (IA)") має

надзвичайну глюкагонантагоністичну дію і надзвичайну ефективність як агент для профілактики або лікування діабету і т.і.. Базуючись на цьому відкритті, винахідники провели інтенсивні дослідження і створили представлений винахід.

Відповідно, представлений винахід стосується

5 (1) сполуки представленої наступною формулою:



де кільцем AA є необов'язково заміщене бензольне кільце або необов'язково заміщений 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл;

кільцем AB є необов'язково заміщений 5-членний ароматичний гетероцикл;

кільцем AC є необов'язково заміщене бензольне кільце або необов'язково заміщений 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл;

$R^{A3}$  є необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільна група, необов'язково заміщена  $C_{3-10}$  циклоалкільна група, необов'язково заміщена  $C_{6-14}$  арильна група або необов'язково заміщена гетероциклічна група;

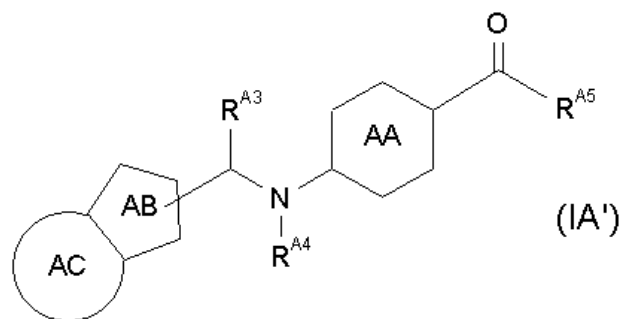
$R^{A4}$  є атом водню або  $C_{1-6}$  алкільна група;

$R^{A5}$  є  $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$  або  $-NR^{A6}-CR^{A7}R^{A8}-CR^{A9}R^{A10}-COOR^{A11}$ ;

$R^{A6}$ ,  $R^{A7}$ ,  $R^{A8}$ ,  $R^{A9}$  і  $R^{A10}$  кожен є, незалежно, атом водню або  $C_{1-6}$  алкільна група; і

$R^{A11}$  є атом водню,  $C_{1-6}$  алкільна група або гідроксигрупа, або її солі;

(2) сполуки згаданої вище в (1), де формула (IA) є наступною формулою



кільцем AA є бензольне кільце або 6-членний ароматичний гетероцикл;

(3) сполуки згаданої вище в (2), де  $R^{A3}$  є необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільна група, необов'язково заміщена  $C_{3-10}$  циклоалкільна група або необов'язково заміщена 5- або 6-членна гетероциклічна група;

$R^{A4}$  є атом водню;

$R^{A5}$  є  $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$  або  $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$ ;

$R^{A6}$  є атом водню або метил; і

$R^{A11}$  є атом водню, метил або етил;

(4) 3-[[4-[[циклогексил(3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанової кислоти або її солі;

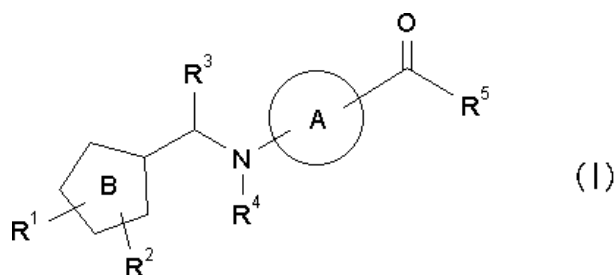
(5) 3-[[6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-іл]карбоніл](метил)аміно]пропанової кислоти або її солі;

(6) 3-[[4-[[2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанової кислоти або її солі;

(7) 3-[[4-[[1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанової кислоти або її солі;

(8) 3-[[4-[[циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанової кислоти або її солі;

(9) сполуки представлені наступною формулою:



де кільцем А є необов'язково заміщене бензольне кільце або необов'язково заміщений 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл;

кільце В є піразол;

$R^1$  і  $R^2$  кожен є, незалежно, необов'язково заміщена вуглеводнева група, необов'язково заміщена гетероциклічна група, необов'язково заміщена гідроксигрупа або ацил;

$R^3$  є необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільна група, необов'язково заміщена  $C_{3-10}$  циклоалкільна група, необов'язково заміщена  $C_{6-14}$  арильна група або необов'язково заміщена гетероциклічна група;

$R^4$  є атом водню або  $C_{1-6}$  алкільна група;

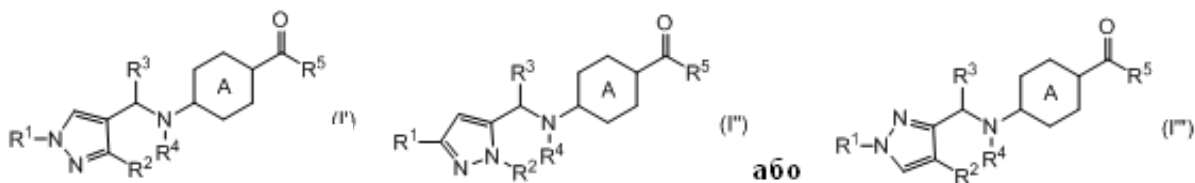
$R^5$  є  $-(CH_2)_3-COOR^{11}$  або  $-NR^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-COOR^{11}$ ;

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{11}$  кожен є, незалежно, атом водню або  $C_{1-6}$  алкільна група; і

$R^{10}$  є атом водню,  $C_{1-6}$  алкільна група або гідроксигрупа,

за виключенням N-[4-[(1-феніл-5-пропіл-1H-піразол-4-іл)метил]аміно]бензоіл]- $\beta$ -аланіну, або її солі;

(10) сполуки згадані вище в (9), де формула (I) є наступною формулою



і кільце А є бензольне кільце або 6-членний ароматичний гетероцикл;

(11) сполуки згадані вище в (9), де  $R^1$  є необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільна група, необов'язково заміщена  $C_{6-14}$  арильна група або необов'язково заміщена 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група;

$R^2$  є необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільна група, необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкоксигрупа або необов'язково заміщена  $C_{3-10}$  циклоалкільна група;

$R^3$  є необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільна група, необов'язково заміщена  $C_{3-10}$  циклоалкільна група або необов'язково заміщена 5- або 6-членна гетероциклічна група;

$R^4$  є атом водню;

$R^5$  є  $-(CH_2)_3-COOR^{11}$  або  $-NR^6-CH_2-CR^9R^{10}-COOR^{11}$ ;

$R^6$  є атом водню або метил;

$R^9$  є атом водню, метил або етил;

$R^{10}$  є атом водню, метил або етил; і

$R^{11}$  є атом водню, метил або етил;

(12) 3-[(4-[(циклогексил{3-метил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл]метил]аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропанової кислоти або її солі;

(13) 3-[(4-[(циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метил]аміно]феніл]карбоніл)(метил)аміно]пропанової кислоти або її солі;

(14) 3-[(4-[(циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-4-метил-1H-піразол-3-іл]метил]аміно]феніл]карбоніл)(метил)аміно]пропанової кислоти або її солі;

(15) пролікарської форми сполуки згадані вище в (1) або (9);

(16) медикаменту, що містить сполуку згадану вище в (1) або (9) або її пролікарську форму;

(17) медикаменту згаданого вище в (16), який є антагоністом глюкагону;

(18) медикаменту згаданого вище в (16), який є агентом, що пригнічує продукування цукру;

(19) медикаменту згаданого вище в (16), який є агентом для профілактики або лікування діабету;

(20) способу пригнічення продукування цукру у ссавця, що включає введення ссавцю сполуки згаданої вище в (1) або її пролікарської форми або сполуки згаданої вище в (9) або її пролікарської форми;

(21) способу профілактики або лікування діабету у ссавця, що включає введення ссавцю сполуки згаданої вище в (1) або її пролікарської форми або сполуки згаданої вище в (9) або її пролікарської форми;

(22) застосування сполуки згаданої вище в (1) або її пролікарської форми або сполуки згаданої вище в (9) або її пролікарської форми, для одержання медикаменту для пригнічення продукування цукру;

(23) застосування сполуки згаданої вище в (1) або її пролікарської форми або сполуки згаданої вище в (9) або її пролікарської форми, для одержання агента для профілактики або лікування діабету;

і т.і..

(Дія винаходу)

Оскільки сполука представленого винаходу має глюкагонантагоністичну дію і надзвичайну ефективність (пригнічення збільшення глюкози в крові, гіпоглікемічну дію і т.і.) вона є корисною для профілактики або лікування діабету і т.і..

(Детальний опис винаходу)

В представленому описі, “атом галогену” означає атом фтору, атом хлору, атом броду або атом йоду.

В представленому описі, прикладами “ $C_{1-10}$  алкільної групи” є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, 1-етилпропіл, гексил, ізогексил, 1,1-диметилбутіл, 2,2-диметилбутіл, 3,3-диметилбутіл, 2-етилбутіл, гептил, октил, ноніл, децил і т.і..

В представленому описі, прикладами “ $C_{1-6}$  алкільної групи” є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, 1-етилпропіл, гексил, ізогексил, 1,1-диметилбутіл, 2,2-диметилбутіл, 3,3-диметилбутіл, 2-етилбутіл і т.і..

В представленому описі, прикладами “розгалуженої  $C_{1-6}$  алкільної групи” є ізопропіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, ізопентил, неопентил, 1-етилпропіл, ізогексил, 1,1-диметилбутіл, 2,2-диметилбутіл, 3,3-диметилбутіл, 2-етилбутіл і т.і..

В представленому описі, прикладами “ $C_{2-10}$  алкенільної групи” є етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-гексеніл, 3-гексеніл, 5-гексеніл, 1-гептеніл, 1-октеніл і т.і..

В представленому описі, прикладами “ $C_{2-6}$  алкенільної групи” є етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-гексеніл, 3-гексеніл, 5-гексеніл і т.і..

В представленому описі, прикладами “ $C_{2-10}$  алкінільної групи” є етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл, 1-гептиніл, 1-октиніл і т.і..

В представленому описі, прикладами “ $C_{2-6}$  алкінільної групи” є етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл і т.і..

В представленому описі, прикладами “ $C_{1-6}$  алкоксигрупи” є метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси і т.і..

В представленому описі, прикладами “ $C_{2-6}$  алкенілоксигрупи” є етенілокси і т.і..

В представленому описі, прикладами “ $C_{3-10}$  циклоалкільної групи” є циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.2.1]октил, біцикло[3.2.2]ноніл, біцикло[3.3.1]ноніл, біцикло[4.2.1]ноніл, біцикло[4.3.1]децил, адамантил і т.і..

В представленому описі, прикладами “ $C_{3-6}$  циклоалкільної групи” є циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил і т.і..

$C_{3-6}$  циклоалкільна група і  $C_{3-10}$  циклоалкільна група можуть утворювати конденсовану циклічну групу з бензольним кільцем і прикладами такої конденсованої циклічної групи є інданіл і т.і..

В представленому описі, прикладами “ $C_{3-10}$  циклоалкенільної групи” є циклопропеніл (наприклад, 2-циклопропен-1-іл), циклобутеніл (наприклад, 2-циклобутен-1-іл), циклопентеніл (наприклад, 2-циклопентен-1-іл, 3-циклопентен-1-іл), циклогексеніл (наприклад, 2-циклогексен-

1-іл, 3-циклогексен-1-іл), циклогептеніл (наприклад, 2-циклогептен-1-іл), циклооктеніл (наприклад, 2-циклооктен-1-іл) і т.і..

В представленому описі, прикладами "C<sub>3-6</sub> циклоалкенільної групи" є циклопропеніл (наприклад, 2-циклопропен-1-іл), циклобутеніл (наприклад, 2-циклобутен-1-іл), циклопентеніл (наприклад, 2-циклопентен-1-іл, 3-циклопентен-1-іл), циклогексеніл (наприклад, 2-циклогексен-1-іл, 3-циклогексен-1-іл) і т.і..

C<sub>3-6</sub> циклоалкенільна група і C<sub>3-10</sub> циклоалкенільна група можуть утворювати конденсовану циклічну групу з бензольним кільцем і прикладами такої конденсованої циклічної групи є дигідронафтил і т.і..

В представленому описі, прикладами "C<sub>4-10</sub> циклоалкадієнільної групи" є 2,4-циклопентадієн-1-іл, 2,4-циклогексадієн-1-іл, 2,5-циклогексадієн-1-іл і т.і..

C<sub>4-10</sub> циклоалкадієнільня група може утворювати конденсовану циклічну групу з бензольним кільцем і прикладами такої конденсованої циклічної групи є флуореніл і т.і..

В представленому описі, прикладами "C<sub>6-14</sub> арильної групи" є феніл, нафтил, антрил, фенантрил, аценафтил, біфеніл і т.і..

В представленому описі, прикладами "C<sub>6-10</sub> арильної групи" є феніл, нафтил і т.і..

В представленому описі, прикладами "C<sub>6-14</sub> арилоксигрупи" є фенілокси і нафтилокси.

В представленому описі, прикладами "C<sub>7-13</sub> аралкільної групи" є бензил, фенетил, нафтилметил, біфенілілметил і т.і..

В представленому описі, прикладами "C<sub>7-13</sub> аралкілоксигрупи" є бензилокси і т.і..

В представленому описі, прикладами "C<sub>8-13</sub> арилалкенільної групи" є стирил і т.і..

В представленому описі, прикладами "гетероциклічної групи" є наступні ароматичні гетероциклічні групи і неароматичні гетероциклічні групи.

В представленому описі, прикладами "ароматичної гетероциклічної групи" є 4-12- членна ароматична гетероциклічна група, наприклад, 4-7-членна (переважно 5- або 6-членна) моноциклічна ароматична гетероциклічна група, що містить, як кільце-утворювальні атоми окрім атомів вуглецю, 1-4 гетероатоми, що вибирають з атома кисню, атома сірки (необов'язкового окисленого) і атома азоту, і 8-12- членна конденсована ароматична гетероциклічна група. Прикладами конденсованої ароматичної гетероциклічної групи є група, що походить від конденсованого кільця, де 1 або 2 кільця, які вибирають з 5- або 6-членного ароматичного гетероциклу, що містить 1 або 2 атоми азоту (наприклад, пірол, імідазол, піразол, піразин, піридин, піримідин), 5-членного ароматичного гетероциклу, що містить один атом сірки (наприклад, тіофен) і бензольного кільця, і кільце, що відповідає 4-7-членній моноциклічній ароматичній гетероциклічній групі, є конденсованим, і т.і..

Переважними прикладами ароматичної гетероциклічної групи є

моноциклічні ароматичні гетероциклічні групи, такі як фурил (наприклад, 2-фурил, 3-фурил), тієніл (наприклад, 2-тієніл, 3-тієніл), піридил (наприклад, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил), піримідиніл (наприклад, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл), піридазиніл (наприклад, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл), піразиніл (наприклад, 2-піразиніл), піроліл (наприклад, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл), імідазоліл (наприклад, 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 5-імідазоліл), піразоліл (наприклад, 1-піразоліл, 3-піразоліл, 4-піразоліл), тіазоліл (наприклад, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл), ізотіазоліл (наприклад, 3-ізотіазоліл, 4-ізотіазоліл, 5-ізотіазоліл), оксазоліл (наприклад, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл), ізоксазоліл (наприклад, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл), оксадіазоліл (наприклад, 1,2,4-оксадіазол-5-іл, 1,3,4-оксадіазол-2-іл), тіадіазоліл (наприклад, 1,3,4-тіадіазол-2-іл), триазол (наприклад, 1,2,4-триазол-1-іл, 1,2,4-триазол-3-іл, 1,2,3-триазол-1-іл, 1,2,3-триазол-2-іл, 1,2,3-триазол-4-іл), тетразоліл (наприклад, тетразол-1-іл, тетразол-5-іл), триазиніл (наприклад, 1,2,4-триазин-1-іл, 1,2,4-триазин-3-іл) і т.і.;

конденсовані ароматичні гетероциклічні групи, такі як хіноліл (наприклад, 2-хіноліл, 3-хіноліл, 4-хіноліл, 6-хіноліл), ізохіноліл (наприклад, 3-ізохіноліл), хіназоліл (наприклад, 2-хіназоліл, 4-хіназоліл), хіноксаліл (наприклад, 2-хіноксаліл, 6-хіноксаліл), бензофураніл (наприклад, 2-бензофураніл, 3-бензофураніл), бензотієніл (наприклад, 2-бензотієніл, 3-бензотієніл), бензоксазоліл (наприклад, 2-бензоксазоліл), бензізоксазоліл (наприклад, 7-бензізоксазоліл), бензотіазоліл (наприклад, 2-бензотіазоліл), бензімідазоліл (наприклад, бензімідазол-1-іл, бензімідазол-2-іл, бензімідазол-5-іл), бензотриазол (наприклад, 1H-1,2,3-бензотриазол-5-іл), індоліл (наприклад, індол-1-іл, індол-2-іл, індол-3-іл, індол-5-іл), індазоліл (наприклад, 1H-індазол-3-іл), піролопіразиніл (наприклад, 1H-піроло[2,3-b]піразин-2-іл, 1H-піроло[2,3-b]піразин-6-іл), імідазопіридиніл (наприклад, 1H-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл, 1H-імідазо[4,5-c]піридин-2-іл, 2H-імідазо[1,2-a]піридин-3-іл), тієнопіридиніл (наприклад, тієно[2,3-b]піридин-3-іл), імідазопіразиніл (наприклад, 1H-імідазо[4,5-b]піразин-2-іл), піразолопіридиніл

(наприклад, 1H-піразоло[4,3-с]піридин-3-іл), піразолотієніл (наприклад, 2H-піразоло[3,4-b]тіофен-2-іл), піразолотриазиніл (наприклад, піразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3-іл) і т.і.;  
і т.і..

В представленому описі, прикладами “не-ароматичної гетероциклічної групи” є 4-12-членна не-ароматична гетероциклічна група, наприклад, 4-7-членна (переважно 5- або 6-членна) моноциклічна не-ароматична гетероциклічна група, що містить, як кільце-утворювальні атоми окрім атомів вуглецю, 1 - 4 гетероатоми, що вибирають з атома кисню, атома сірки (атом сірки є необов'язково окисленим) і атома азоту, і 8-12- членна конденсована не-ароматична гетероциклічна група. Прикладами конденсованої не-ароматичної гетероциклічної групи є група, що походить від конденсованого кільця, де 1 або 2 кільця, які вибирають з 5- або 6-членного ароматичного гетероциклу, що містить 1 або 2 атоми азоту (наприклад, пірол, імідазол, піразол, піразин, піридин, піримідин), 5-членного ароматичного гетероциклу, що містить один атом сірки (наприклад, тіофен) і бензольного кільця, і кільце, що відповідає 4-7-членній моноциклічній не-ароматичній гетероциклічній групі, є конденсованим (необов'язково частково додатково насичене), і т.і..

Переважними прикладами не-ароматичної гетероциклічної групи є моноциклічні не-ароматичні гетероциклічні групи, такі як оксетаніл (наприклад, 3- оксетаніл), піролідиніл (наприклад, 1-піролідиніл, 2-піролідиніл), піперидиніл (наприклад, піперидино, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл, 4-піперидиніл), морфолініл (наприклад, морфоліно), тіоморфолініл (наприклад, тіоморфоліно), піперазиніл (наприклад, 1-піперазиніл, 2-піперазиніл, 3-піперазиніл), гексаметиленімініл (наприклад, гексаметиленімін-1-іл), оксазолідиніл (наприклад, оксазолідин-2-іл), тіазолідиніл (наприклад, тіазолідин-2-іл), дигідротіопіраніл (наприклад, дигідротіопіран-3-іл, дигідротіопіран-4-іл), імідазолідиніл (наприклад, імідазолідин-2-іл, імідазолідин-3-іл), оксазолініл (наприклад, оксазолін-2-іл), тіазолініл (наприклад, тіазолін-2-іл), імідазолініл (наприклад, імідазолін-2-іл, імідазолін-3-іл), діоксоліл (наприклад, 1,3-діоксол-4-іл), діоксоланіл (наприклад, 1,3-діоксолан-4-іл), дигідрооксадіазоліл (наприклад, 4,5-дигідро-1,2,4-оксадіазол-3-іл), піраніл (наприклад, 4-піраніл), тетрагідропіраніл (наприклад, 2-тетрагідропіраніл, 3-тетрагідропіраніл, 4-тетрагідропіраніл), тіопіраніл (наприклад, 4-тіопіраніл), тетрагідротіопіраніл (наприклад, 2-тетрагідротіопіраніл, 3-тетрагідротіопіраніл, 4-тетрагідротіопіраніл), 1-оксидотетрагідротіопіраніл (наприклад, 1-оксидотетрагідротіопіран-4-іл), 1,1-діоксидотетрагідротіопіраніл (наприклад, 1,1-діоксидотетрагідротіопіран-4-іл), тетрагідрофурил (наприклад, тетрагідрофуран-3-іл, тетрагідрофуран-2-іл), піразолідиніл (наприклад, піразолідин-1-іл, піразолідин-3-іл), піразолініл (наприклад, піразолін-1-іл), тетрагідропіримідиніл (наприклад, тетрагідропіримідин-1-іл), дигідротриазол (наприклад, 2,3-дигідро-1H-1,2,3-триазол-1-іл), тетрагідротриазол (наприклад, 2,3,4,5-тетрагідро-1H-1,2,3-триазол-1-іл) і т.і.;

конденсовані не-ароматичні гетероциклічні групи, такі як дигідроіндоліл (наприклад, 2,3-дигідро-1H-індол-1-іл), дигідроізоіндоліл (наприклад, 1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл), дигідробензофураніл (наприклад, 2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл), дигідробензодіоксиніл (наприклад, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл), дигідробензодіоксепініл (наприклад, 3,4-дигідро-2H-1,5-бензодіоксепініл), тетрагідробензофураніл (наприклад, 4,5,6,7-тетрагідро-1-бензофуран-3-іл), хроменіл (наприклад, 4H-хромен-2-іл, 2H-хромен-3-іл), дигідрохроменіл (наприклад, 3,4-дигідро-2H-хромен-2-іл), дигідрохінолініл (наприклад, 1,2-дигідрохінолін-4-іл), тетрагідрохінолініл (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін-4-іл), дигідроізохінолініл (наприклад, 1,2-дигідроізохінолін-4-іл), тетрагідроізохінолініл (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-4-іл), дигідрофалазиніл (наприклад, 1,4-дигідрофалазин-4-іл) і т.і.;  
і т.і..

В представленому описі, прикладами “5- або 6-членної гетероциклічної групи” є 5- або 6-членні кільця з поміж згаданих вище моноциклічних ароматичних гетероциклічних груп і моноциклічних неароматичних гетероциклічних груп.

В представленому описі, особливими прикладами “5- або 6-членного ароматичного гетероциклу” є кільця, що відповідають 5- або 6-членним циклічним групам з поміж згаданих вище ароматичних гетероциклічних груп, наприклад, фуран, тіофен, піридин, піримідин, піридазин, піразин, пірол, імідазол, піразол, тіазол, ізотіазол, оксазол, ізоксазол, оксадіазол, тіадіазол, триазол, тетразол, триазин і т.і..

В представленому описі, особливими прикладами “5-членного ароматичного гетероциклу” є кільця, що відповідають 5-членній циклічній групі з поміж згаданих вище ароматичних гетероциклічних груп, наприклад, фуран, тіофен, пірол, імідазол, піразол, тіазол, ізотіазол, оксазол, ізоксазол, оксадіазол, тіадіазол, триазол, тетразол і т.і..

В представленому описі, прикладами “4-12-членної ароматичної гетероциклілоксигрупи” є групи, де оксигрупа зв'язана із згаданою вище 4-12-членною ароматичною гетероциклічною групою, наприклад, піридилокси і т.і..

В представленому описі, прикладами “4-12-членної не-ароматичної гетероциклілоксигрупи” є групи, де оксигрупа зв'язана із згаданою вище 4-12-членною неароматичною гетероциклічною групою, наприклад, тетрагідропіранілокси, тетрагідротіопіранілокси, 1,1-діоксидотетрагідротіопіранілокси і т.і..

В представленому описі, прикладами “4-12-членної ароматичної гетероцикліл-карбонільної групи” є групи, де карбонільна група зв'язана із згаданою вище 4-12-членною ароматичною гетероциклічною групою, наприклад, фурилкарбоніл, тієнілкарбоніл, піразолілкарбоніл, піразинілкарбоніл, ізооксазолілкарбоніл, піридилкарбоніл, тiazолілкарбоніл і т.і..

В представленому описі, прикладами “4-12-членної не-ароматичної гетероцикліл-карбонільної групи” є групи, де карбонільна група зв'язана із згаданою вище 4-12-членною неароматичною гетероциклічною групою, наприклад, тетрагідрофурилкарбоніл, піролідинілкарбоніл, морфолінілкарбоніл і т.і..

В представленому описі, прикладами “C<sub>1-6</sub> алкіл-карбонільної групи” є ацетил, пропаноїл, бутаноїл, ізобутаноїл, трет-бутаноїл, пентаноїл, ізопентаноїл, гесаноїл і т.і..

В представленому описі, прикладами “C<sub>1-6</sub> алкіл-карбонілоксигрупи” є ацетилокси, пропаноїлокси, бутаноїлокси, ізобутаноїлокси, трет-бутаноїлокси, пентаноїлокси, ізопентаноїлокси, гесаноїлокси і т.і..

В представленому описі, прикладами “C<sub>1-6</sub> алкокси-карбонільної групи” є метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл і т.і..

В представленому описі, прикладами “C<sub>3-10</sub> циклоалкіл-карбонільної групи” є циклопропілкарбоніл, циклопентилкарбоніл, циклогексилкарбоніл і т.і..

В представленому описі, прикладами “C<sub>6-14</sub> арил-карбонільної групи” є бензоїл і т.і..

В представленому описі, прикладами “C<sub>1-6</sub> алкілтіогрупи” є метилтіо, етилтіо, ізопропілтіо і т.і..

В представленому описі, прикладами “C<sub>6-14</sub> арилтіогрупи” є фенілтіо, нафтилтіо і т.і..

В представленому описі, прикладами “C<sub>7-13</sub> аралкілтіогрупи” є бензилтіо і т.і..

В представленому описі, прикладами “C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільної групи” є метилсульфоніл, етилсульфоніл, ізопропілсульфоніл і т.і..

В представленому описі, прикладами “C<sub>6-14</sub> арилсульфонільної групи” є бензолсульфоніл і т.і..

В представленому описі, прикладами “C<sub>1-3</sub> алкілендіоксигрупи” є метилендіокси, етилендіокси і т.і..

В представленому описі, прикладами “необов'язково заміщеної вуглеводневої групи” є необов'язково заміщена C<sub>1-10</sub> алкільна група, необов'язково заміщена C<sub>2-10</sub> алкенільна група, необов'язково заміщена C<sub>2-10</sub> алкінільна група, необов'язково заміщена C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група, необов'язково заміщена C<sub>3-10</sub> циклоалкенільна група, необов'язково заміщена C<sub>4-10</sub> циклоалкадієнільна група і необов'язково заміщена C<sub>6-14</sub> арильна група, необов'язково заміщена C<sub>7-13</sub> аралкільна група, необов'язково заміщена C<sub>8-13</sub> ариалкенільна група і т.і..

В представленому описі, прикладами “необов'язково заміщеної гідроксигрупи” є гідроксигрупа необов'язково заміщена замісником(ами), що вибирають з

(1) необов'язково заміщена C<sub>1-10</sub> алкільна група (переважно, необов'язково заміщена C<sub>1-6</sub> алкільна група),

(2) необов'язково заміщена C<sub>2-10</sub> алкенільна група,

(3) необов'язково заміщена C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група,

(4) необов'язково заміщена C<sub>3-10</sub> циклоалкенільна група,

(5) необов'язково заміщена C<sub>6-14</sub> арильна група,

(6) необов'язково заміщена C<sub>7-13</sub> аралкільна група,

(7) необов'язково заміщена C<sub>8-13</sub> ариалкенільна група,

(8) необов'язково заміщена C<sub>1-6</sub> алкіл-карбонільна група,

(9) необов'язково заміщена гетероциклічна група

і т.і..

В представленому описі, C<sub>1-6</sub> алкільна група, C<sub>1-10</sub> алкільна група, C<sub>2-10</sub> алкенільна група, C<sub>2-10</sub> алкінільна група і C<sub>1-6</sub> алкіл-карбонільна група “необов'язково заміщеної C<sub>1-6</sub> алкільної групи”, “необов'язково заміщеної C<sub>1-10</sub> алкільної групи”, “необов'язково заміщеної C<sub>2-10</sub> алкенільної групи”, “необов'язково заміщеної C<sub>2-10</sub> алкінільної групи”, і “необов'язково заміщеної C<sub>1-6</sub> алкіл-карбонільної групи” необов'язково мають 1 - 5 (переважно 1 - 3) замісників в кожному можливому до заміщення положенні(ях).

Прикладами таких замісників є наступні замісники групи А:

(замісник групи А)

(1)  $C_{3-10}$  циклоалкільна група;

(2)  $C_{6-14}$  арильна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з

5 (a)  $C_{1-6}$  алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену,

(b) гідроксигрупа,

(c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену, і

(d) атом галогену;

10 (3) 4-12-членна ароматична гетероциклічна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з

(a)  $C_{1-6}$  алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену,

(b) гідроксигрупа,

(c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену, і

(d) атом галогену;

15 (4) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з

(a)  $C_{1-6}$  алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену,

(b) гідроксигрупа,

(c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену,

20 (d) атом галогену, і

(e) оксогрупа;

(5) аміногрупа необов'язково моно- або ди-заміщена замісником(ами), що вибирають з

(a)  $C_{1-6}$  алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з

(i) атом галогену, і

25 (ii)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа,

(b)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену,

(c)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену,

(d)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену,

30 (e) карбомойльна група необов'язково моно- або ди-заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою, що необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену, і

(f) 4-12-членна ароматична гетероциклічна група;

(6)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену;

(7)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають

3

35 (a) атом галогену,

(b)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа, і

(c)  $C_{6-14}$  арильна група;

(8)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену;

40 (9) карбомойльна група необов'язково моно- або ди-заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою, що необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену;

(10) тіокарбомойльна група необов'язково моно- або ди-заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою, що необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену;

(11) сульфамойльна група необов'язково моно- або ди-заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою, що необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену;

45 (12) карбоксигрупа;

(13) гідроксигрупа;

(14)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з

(a) атом галогену,

(b) карбоксигрупа,

50 (c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа,

(d)  $C_{3-6}$  циклоалкільна група,

(e)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3  $C_{6-14}$  арильними групами,

(f) аміногрупа необов'язково моно- або ди-заміщена замісником(ами), що вибирають з  $C_{1-6}$  алкільної групи і  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільної групи,

55 (g) 4-12-членна ароматична гетероциклічна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з

(i) атом галогену, і

(ii)  $C_{1-6}$  алкільна група,

(h) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група необов'язково заміщена 1 - 3  $C_{1-6}$

60 алкільними групами,

- (i)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група,  
 (j)  $C_{1-6}$  алкілтіогрупа, і  
 (k) гідроксигрупа;  
 5 (15)  $C_{2-6}$  алкенілоксигрупа необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену;  
 (16)  $C_{7-13}$  аралкілоксигрупа;  
 (17)  $C_{6-14}$  арилоксигрупа;  
 (18)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонілоксигрупа;  
 (19) 4-12-членна ароматична гетероцикліл-оксигрупа необов'язково заміщена 1 - 3  
 замісниками, що вибирають з  
 10 (i)  $C_{1-6}$  алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену, і  
 (ii) ціаногрупа;  
 (20) 4-12-членна не-ароматична гетероцикліл-оксигрупа;  
 (21)  $C_{6-14}$  арил-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 (a) атом галогену, і  
 15 (b)  $C_{1-6}$  алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену;  
 (22) 4-12-членна ароматична гетероцикліл-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3  
 замісниками, що вибирають з  $C_{1-6}$  алкільної групи необов'язково заміщеної 1 - 3 атомами  
 галогену;  
 (23) 4-12-членна не-ароматична гетероцикліл-карбонільна група необов'язково заміщена 1 -  
 20 3 замісниками, що вибирають з  $C_{1-6}$  алкільної групи необов'язково заміщеної 1 - 3 атомами  
 галогену;  
 (24) меркаптогрупа;  
 (25)  $C_{1-6}$  алкілтіогрупа необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 (a) атом галогену, і  
 25 (b)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонільна група;  
 (26)  $C_{7-13}$  аралкілтіогрупа;  
 (27)  $C_{6-14}$  арилтіогрупа;  
 (28) ціаногрупа;  
 (29) нітрогрупа;  
 30 (30) атом галогену;  
 (31)  $C_{1-3}$  алкілендіоксигрупа.  
 Коли використовуються два або більше замісників, відповідні замісники можуть бути  
 однаковими або різними.  
 В представленому описі, бензольне кільце,  $C_{6-14}$  арильна група,  $C_{3-10}$  циклоалкенільна група,  
 35  $C_{4-10}$  циклоалкадієнільна група,  $C_{7-13}$  аралкільна група, і  $C_{8-13}$  арилалкенільна група  
 "необов'язково заміщеного бензольного кільця", "необов'язково заміщеної  $C_{6-14}$  арильної групи",  
 "необов'язково заміщеної  $C_{3-10}$  циклоалкенільної групи", "необов'язково заміщеної  $C_{4-10}$   
 циклоалкадієнільної групи", "необов'язково заміщеної  $C_{7-13}$  аралкільної групи" і "необов'язково  
 заміщеної  $C_{8-13}$  арилалкенільної групи" кожна необов'язково має 1 - 5 (переважно 1 - 3)  
 40 замісників в можливих до заміщення положеннях(i).  
 Прикладами такого замісника є наступний замісник групи В:  
 (замісник групи В)  
 (1)  $C_{3-10}$  циклоалкільна група;  
 (2)  $C_{6-14}$  арильна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 45 (a)  $C_{1-6}$  алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену,  
 (b) гідроксигрупа,  
 (c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену, і  
 (d) атом галогену;  
 (3) 4-12-членна ароматична гетероциклічна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками,  
 50 що вибирають з  
 (a)  $C_{1-6}$  алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену,  
 (b) гідроксигрупа,  
 (c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену, і  
 (d) атом галогену;  
 55 (4) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група необов'язково заміщена 1 - 3  
 замісниками, що вибирають з  
 (a)  $C_{1-6}$  алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену,  
 (b) гідроксигрупа,  
 (c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену,  
 60 (d) атом галогену, і

- (е) оксогрупа;  
 (5) аміногрупа необов'язково моно- або ди-заміщена замісником(ами), що вибирають з  
 (а)  $C_{1-6}$  алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 (і) атом галогену, і  
 5 (іі)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа,  
 (b)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену,  
 (с)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену,  
 (d)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену,  
 (е) карбомоїльна група необов'язково моно- або ди-заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою, що  
 10 необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену,  
 (f) 4-12-членна ароматична гетероциклічна група,  
 (g)  $C_{6-14}$  арил-карбонільна група (наприклад, бензоїл),  
 (h)  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група (наприклад, бензолсульфоніл), і  
 (і)  $C_{7-13}$  аралкільна група (наприклад, бензил);  
 15 (6)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену;  
 (7)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають  
 3 (а) атом галогену,  
 (b)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа, і  
 20 (с)  $C_{6-14}$  арильна група;  
 (8)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену;  
 (9) карбомоїльна група необов'язково моно- або ди-заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою, що  
 необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену;  
 (10) тіокарбомоїльна група необов'язково моно- або ди-заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою, що  
 25 необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену;  
 (11) сульфамоїльна група необов'язково моно- або ди-заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою, що  
 необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену;  
 (12) карбоксигрупа;  
 (13) гідроксигрупа;  
 30 (14)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 (а) атом галогену,  
 (b) карбоксигрупа,  
 (с)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа,  
 (d)  $C_{3-6}$  циклоалкільна група,  
 35 (е)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3  $C_{6-14}$  арильними групами,  
 (f) аміногрупа необов'язково моно- або ди-заміщена замісником(ами), що вибирають з  $C_{1-6}$   
 алкільної групи і  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільної групи,  
 (g) 4-12-членна ароматична гетероциклічна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками,  
 що вибирають з  
 40 (і) атом галогену, і  
 (іі)  $C_{1-6}$  алкільна група,  
 (h) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група необов'язково заміщена 1 - 3  $C_{1-6}$   
 алкільними групами,  
 (і)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група,  
 45 (j)  $C_{1-6}$  алкілтіогрупа, і  
 (к) гідроксигрупа;  
 (15)  $C_{2-6}$  алкенілоксигрупа необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену;  
 (16)  $C_{7-13}$  аралкілоксигрупа;  
 (17)  $C_{6-14}$  арилоксигрупа;  
 50 (18)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонілоксигрупа;  
 (19) 4-12-членна ароматична гетероцикліл-оксигрупа необов'язково заміщена 1 - 3  
 замісниками, що вибирають з  
 (і)  $C_{1-6}$  алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену, і  
 (іі) ціаногрупа;  
 55 (20) 4-12-членна не-ароматична гетероцикліл-оксигрупа;  
 (21)  $C_{6-14}$  арил-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 (а) атом галогену, і  
 (b)  $C_{1-6}$  алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену;

(22) 4-12-членна ароматична гетероцикліл-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  $C_{1-6}$  алкільної групи необов'язково заміщеної 1 - 3 атомами галогену;

5 (23) 4-12-членна не-ароматична гетероцикліл-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  $C_{1-6}$  алкільної групи необов'язково заміщеної 1 - 3 атомами галогену;

(24) меркаптогрупа;

(25)  $C_{1-6}$  алкілтіогрупа необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з

10 (a) атом галогену, і

(b)  $C_{1-6}$  алкоксикарбонільна група;

(26)  $C_{7-13}$  аралкілтіогрупа;

(27)  $C_{6-14}$  арилтіогрупа;

(28) ціаногрупа;

(29) нітрогрупа;

15 (30) атом галогену;

(31)  $C_{1-3}$  алкілендіоксигрупа;

(32)  $C_{1-6}$  алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з

(a) атом галогену,

(b) карбоксигрупа,

20 (c) гідроксигрупа,

(d)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільна група,

(e)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа необов'язково заміщена 1 - 3  $C_{1-6}$  алкоксигрупами, і

(f) аміногрупа необов'язково моно- або ди-заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою(ами);

(33)  $C_{2-6}$  алкенільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з

25 (a) атом галогену,

(b) карбоксигрупа,

(c) гідроксигрупа,

(d)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільна група,

(e)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа, і

30 (f) аміногрупа необов'язково моно- або ди-заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою(ами); і

(34)  $C_{7-13}$  аралкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з

(a)  $C_{1-6}$  алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену,

(b) гідроксигрупа,

(c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа, і

35 (d) атом галогену.

Коли використовуються два або більше замісників, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

В представленому описі,  $C_{3-10}$  циклоалкільна група "необов'язково заміщеної  $C_{3-10}$  циклоалкільної групи" необов'язково має 1 - 5 (переважно 1 - 3) замісники в придатному до заміщення положенні(ях). Прикладами такого замісника є згаданий вище замісник групи В і оксогрупа.

Коли використовуються два або більше замісників, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

В представленому описі, коли "гетероциклічною групою" і "5- або 6-членною гетероциклічною групою" "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" і "необов'язково заміщеної 5- або 6-членної гетероциклічної групи" є ароматичні гетероциклічні групи, ароматичні гетероциклічні групи необов'язково мають 1 - 5 (переважно 1 - 3) замісників в придатному до заміщення положенні(ях).

Прикладами такого замісника є згаданий вище замісник групи В. Коли використовуються два або більше замісників, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

В представленому описі, коли "гетероциклічною групою" і "5- або 6-членною гетероциклічною групою" "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" і "необов'язково заміщеної 5- або 6-членної гетероциклічної групи" є неароматичні гетероциклічні групи, неароматичні гетероциклічні групи необов'язково мають 1 - 5 (переважно 1 - 3) замісників в придатному до заміщення положенні(ях).

Прикладами такого замісника є згаданий вище замісник групи В і оксогрупа. Коли використовуються два або більше замісників, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

В представленому описі, 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл і 5-членний ароматичний гетероцикл "необов'язково заміщеного 5- або 6-членного ароматичного

гетероциклу” і “необов’язково заміщеного 5-членного ароматичного гетероциклу” кожен необов’язково має 1 - 5 (переважно 1 - 3) замісників в придатному до заміщення положенні(ях). Прикладами такого замісника є згаданий вище замісник групи В. Коли використовуються два або більше замісників, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

В представленому описі, прикладами “ацилу” є групи представлені формулами:  $-\text{CO}-\text{R}^{\text{A}}$ ,  $-\text{CO}-\text{OR}^{\text{A}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_3-\text{R}^{\text{A}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{\text{A}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{\text{A}}$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ ,  $-\text{CS}-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$  і т.і..

У формулі,  $\text{R}^{\text{A}}$  є атом водню, необов’язково заміщена вуглеводнева група або необов’язково заміщена гетероциклічна група.  $\text{R}^{\text{A}}$  і  $\text{R}^{\text{B}}$  кожен є, незалежно, атом водню, необов’язково заміщена вуглеводнева група або необов’язково заміщена гетероциклічна група, або  $\text{R}^{\text{A}}$  і  $\text{R}^{\text{B}}$  утворюють, разом з сусіднім атомом азоту, необов’язково заміщений азотвмісний не-ароматичний гетероцикл.

Прикладами “азотвмісного не-ароматичного гетероциклу” “необов’язково заміщеного азотвмісного не-ароматичного гетероциклу” утвореного  $\text{R}^{\text{A}}$  і  $\text{R}^{\text{B}}$ , разом з сусіднім атомом азоту, є 5-7-членний азотвмісний не-ароматичний гетероцикл, що містить, як кільцеутворювальний атом окрім атому вуглецю, принаймні, один атом азоту, і необов’язково додатково містить 1 або 2 гетероатоми, що вибирають з атома кисню, атома сірки (атом сірки може бути окисленим) і атом азоту. Переважними прикладами такого азотвмісного не-ароматичного гетероциклу є піролідін, імідазолідін, піразолідін, піперидин, піперазин, морфолін, тіоморфолін і т.і..

Азотвмісний не-ароматичний гетероцикл необов’язково має 1 - 5 (переважно 1 - 3) замісників в придатному до заміщення положенні(ях). Як такий замісник, можна згадати згаданий вище замісник групи В і оксогрупу. Коли використовуються два або більше замісників, відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

Переважними прикладами “ацильної групи” є

- (1) формільна група;
- (2) карбоксигрупа;
- (3)  $\text{C}_{1-6}$  алкіл-карбонільна група необов’язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
  - (a) атом галогену,
  - (b)  $\text{C}_{1-6}$  алкокси-карбонільна група,
  - (c)  $\text{C}_{6-14}$  арильна група, і
  - (d)  $\text{C}_{1-6}$  алкоксигрупа;
- (4)  $\text{C}_{1-6}$  алкокси-карбонільна група необов’язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають

з

- (a) атом галогену,
- (b)  $\text{C}_{6-14}$  арильна група, і
- (c)  $\text{C}_{1-6}$  алкоксигрупа;
- (5)  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкіл-карбонільна група;
- (6)  $\text{C}_{6-14}$  арил-карбонільна група необов’язково заміщена 1 - 3 атомами галогену;
- (7) карбомоїльна група необов’язково моно- або ди-заміщена замісником(ами), що вибирають з

- (a)  $\text{C}_{1-6}$  алкільна група необов’язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
  - (i) атом галогену,
  - (ii)  $\text{C}_{1-6}$  алкокси-карбонільна група,
  - (iii)  $\text{C}_{6-14}$  арильна група,
  - (iv)  $\text{C}_{1-6}$  алкоксигрупа, і
- (v) 4-12-членна ароматична гетероциклічна група,
- (b)  $\text{C}_{3-10}$  циклоалкільна група,
- (c)  $\text{C}_{6-14}$  арильна група необов’язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
  - (i) атом галогену,
  - (ii)  $\text{C}_{1-6}$  алкільна група необов’язково заміщена 1 - 3 атомами галогену, і
  - (iii)  $\text{C}_{1-6}$  алкоксигрупа, і
- (d) 4-12-членна ароматична гетероциклічна група;
- (8)  $\text{C}_{1-6}$  алкілсульфонільна група необов’язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
  - (a) атом галогену, і
  - (b)  $\text{C}_{6-14}$  арильна група;
- (9)  $\text{C}_{6-14}$  арилсульфонільна група необов’язково заміщена 1 - 3 атомами галогену;
- (10) сульфамоїльна група необов’язково моно- або ди-заміщена замісником(ами), що вибирають з

- (a) атом галогену, і
- (b)  $\text{C}_{1-6}$  алкільна група необов’язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з 4-12-членна неароматична гетероциклічна група необов’язково заміщена оксогрупа;

(11) тіокарбомойльна група необов'язково моно- або ди-заміщена замісником(ами), що вибирають з  $C_{1-6}$  алкільної групи необов'язково заміщеної 1 - 3 атомами галогену;

(12) 4-12-членна ароматична гетероцикл-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  $C_{1-6}$  алкільної групи необов'язково заміщеної 1 - 3 атомами галогену;

(13) 4-12-членна не-ароматична гетероцикл-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  $C_{1-6}$  алкільної групи необов'язково заміщеної 1 - 3 атомами галогену;

і т.і..

Сполука (I) розрита.

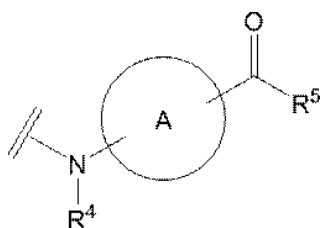
Кільцем А є необов'язково заміщене бензольне кільце або необов'язково заміщений 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл.

5- або 6-членним ароматичним гетероциклом для кільця А є переважно піридин.

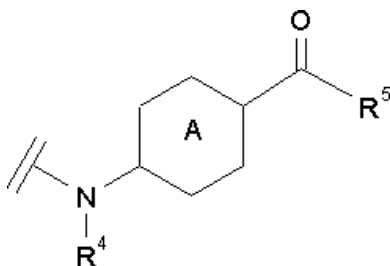
"Бензольне кільце" або "5- або 6-членний ароматичний гетероцикл" "необов'язково заміщеного бензольного кільця або необов'язково заміщеного 5- або 6-членного ароматичного гетероциклу" для кільця А необов'язково додатково має 1 - 4 замісників в придатному до заміщення положенні(ях) окрім "-NR<sup>4</sup>- групи" і "-CO-R<sup>5</sup> групи".

Кільцем А є переважно бензольне кільце або 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, піридин), більш переважно бензол або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, піридин), особливо переважно бензольне кільце, без замісника іншого ніж "-NR<sup>4</sup>- група" і "-CO-R<sup>5</sup> група".

Коли кільцем А є бензол або 6-членний ароматичний гетероцикл, наступною частиною, що містить кільце А у формулі (I):



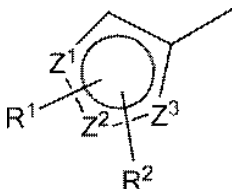
є переважно



де символи інші ніж кільце А є такими як визначено вище.

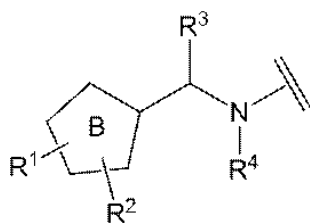
Кільцем В є піразол.

Особливими прикладами піразолу для кільця В є

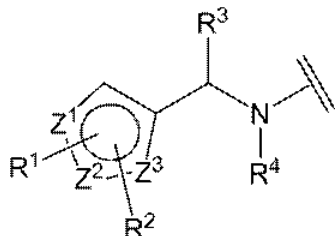


де  $Z^1$ ,  $Z^2$  і  $Z^3$  є: 1)  $Z^1$  і  $Z^2$  є атоми азоту і  $Z^3$  є атом вуглецю, або 2)  $Z^2$  і  $Z^3$  є атоми азоту і  $Z^1$  є атом вуглецю;  $R^1$  і  $R^2$  є такими як визначено вище, і ці групи є заміщеними по будь-якому придатному положенню піразольного кільця.

Наступною частиною, що містить кільце В у формулі (I):

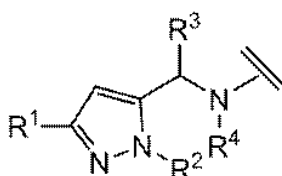
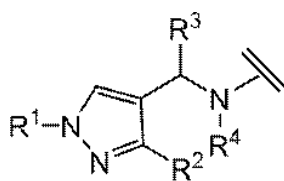


є особливо

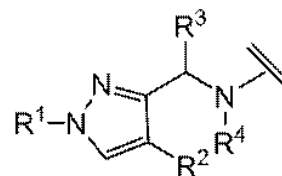


5

переважно

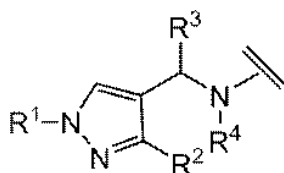


або



10

більш переважно



15

де кожен символ у формулі є таким як визначено вище.

$R^1$  і  $R^2$  кожен є, незалежно, необов'язково заміщена вуглеводнева група, необов'язково заміщена гетероциклічна група, необов'язково заміщена гідроксигрупа або ацил.

$R^1$  є переважно

20

(1) необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил, 1,1-диметилпропіл),

(2) необов'язково заміщена  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл), або

(3) необов'язково заміщена 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група (наприклад, піридил),

більш переважно

25

(1)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил, 1,1-диметилпропіл) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з

(a) атом галогену (наприклад, фтор),

(b)  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл), і

(c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси),

30

(2)  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з

(a) атом галогену (наприклад, фтор, хлор),

(b)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор), і

35

(c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси, етокси) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор), або

(3) 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група (наприклад, піридил) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з

(a) атом галогену (наприклад, фтор, хлор),

(b) C<sub>1-6</sub> алкільна група (наприклад, метил) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор), і

(c) C<sub>1-6</sub> алкоксигрупа (наприклад, метокси) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор).

5 R<sup>2</sup> є переважно

(1) необов'язково заміщена C<sub>1-6</sub> алкільна група (наприклад, метил, етил, т-бутил, н-пропіл, ізопропіл),

(2) гідроксигрупа заміщена необов'язково заміщеною C<sub>1-6</sub> алкільною групою, а саме, необов'язково заміщена C<sub>1-6</sub> алкоксигрупа (наприклад, метокси, ізопропокси), або

10 (3) необов'язково заміщена C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл, циклогексил), більш переважно

(1) C<sub>1-6</sub> алкільна група (наприклад, метил, етил, т-бутил, н-пропіл, ізопропіл) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з

(a) атом галогену (наприклад, фтор, хлор),

15 (b) C<sub>6-14</sub> арильна група (наприклад, феніл), і

(c) C<sub>1-6</sub> алкоксигрупа (наприклад, метокси), і

(d) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група (наприклад, морфоліно),

(2) C<sub>1-6</sub> алкоксигрупа (наприклад, метокси, ізопропокси) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з

20 (a) атом галогену (наприклад, фтор, хлор),

(b) C<sub>6-14</sub> арильна група (наприклад, феніл), і

(c) C<sub>1-6</sub> алкоксигрупа (наприклад, метокси), або

(3) C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл, циклогексил).

R<sup>3</sup> є необов'язково заміщена C<sub>1-6</sub> алкільна група, необов'язково заміщена C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група, необов'язково заміщена C<sub>6-14</sub> арильна група або необов'язково заміщена гетероциклічна група.

“Необов'язково заміщена гетероциклічна група” для R<sup>3</sup> є переважно необов'язково заміщена 5- або 6-членна гетероциклічна група.

R<sup>3</sup> є переважно

30 (1) необов'язково заміщена C<sub>1-6</sub> алкільна група (переважно, розгалужена C<sub>1-6</sub> алкільна група (наприклад, ізопропіл, ізобутил, 1-етилпропіл)),

(2) необов'язково заміщена C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група (наприклад, циклопентил, циклогексил), або

35 (3) необов'язково заміщена 5- або 6-членна гетероциклічна група (наприклад, піридил, піперидил, тетрагідротіопіраніл, 1-оксидотетрагідротіопіраніл, 1,1-діоксидотетрагідротіопіраніл), більш переважно

(1) C<sub>1-6</sub> алкільна група (переважно, розгалужена C<sub>1-6</sub> алкільна група (наприклад, ізопропіл, ізобутил, 1-етилпропіл)) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з

(a) C<sub>1-6</sub> алкоксигрупа (наприклад, метокси, етокси, пропокси) необов'язково заміщена 1 - 3

40 C<sub>1-6</sub> алкоксигрупами (наприклад, метокси),

(b) C<sub>6-14</sub> арилоксигрупа (наприклад, фенілокси),

(c) C<sub>7-13</sub> аралкілоксигрупа (наприклад, бензілокси),

(d) аміногрупа необов'язково моно- або ди-заміщена C<sub>1-6</sub> алкільною групою (наприклад, метил),

45 (e) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група (наприклад, піперидил, морфолініл),

(f) C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільна група (наприклад, метилсульфоніл, ізопропілсульфоніл), і

(g) C<sub>6-14</sub> арилсульфонільна група (наприклад, бензолсульфоніл),

(2) C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група (наприклад, циклогексил), або

50 (3) 5- або 6-членна гетероциклічна група (наприклад, піридил, піперидил, тетрагідротіопіраніл, 1-оксидотетрагідротіопіраніл, 1,1-діоксидотетрагідротіопіраніл) необов'язково заміщена 1 - 3 C<sub>6-14</sub> арильними групами (наприклад, феніл).

R<sup>4</sup> є атом водню або C<sub>1-6</sub> алкільна група.

R<sup>4</sup> є переважно атом водню.

55 R<sup>11</sup> є група представлена -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-COOR<sup>11</sup> або -NR<sup>6</sup>-CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>-COOR<sup>11</sup>, де R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> кожен є, незалежно, атом водню або C<sub>1-6</sub> алкільна група, і R<sup>10</sup> є атом водню, C<sub>1-6</sub> алкільна група або гідроксигрупа.

R<sup>6</sup> є переважно атом водню або метил, більш переважно атом водню.

R<sup>7</sup> є переважно атом водню.

R<sup>8</sup> є переважно атом водню.

60 R<sup>9</sup> є переважно атом водню, метил або етил, більш переважно атом водню.

$R^{10}$  є переважно атом водню, метил або етил, більш переважно атом водню.

$R^{11}$  є переважно атом водню, метил або етил, більш переважно атом водню.

$R^5$  є переважно  $-NR^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-COOR^{11}$ .

Серед сполук (I), переважною є сполука, де

5  $R^1$  є необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільна група, необов'язково заміщена  $C_{6-14}$  арильна група або необов'язково заміщена 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група;

$R^2$  є необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільна група, необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкоксигрупа або необов'язково заміщена  $C_{3-10}$  циклоалкільна група;

10  $R^3$  є необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільна група, необов'язково заміщена  $C_{3-10}$  циклоалкільна група або необов'язково заміщена 5- або 6-членна гетероциклічна група;

$R^4$  є атом водню;

$R^5$  є  $-(CH_2)_3-COOR^{11}$  або  $-NR^6-CH_2-CR^9R^{10}-COOR^{11}$ ;

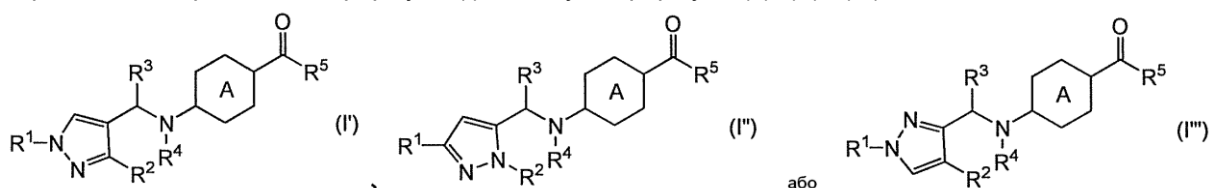
$R^6$  є атом водню або метил;

$R^9$  є атом водню, метил або етил;

15  $R^{10}$  є атом водню, метил або етил; і

$R^{11}$  є атом водню, метил або етил.

Коли кільцем А є бензольне кільце або 6-членний ароматичний гетероцикл, особливо переважними прикладами формули (I) є наступні формули (I'), (I'') і (I''')



20 де кожен символ інший ніж кільце А є таким як визначено вище; сполука представлена приведеними вище формулами (I'), (I'') і (I''') і їх солями охоплюється сполукою (I).

Формула (I) більш переважно є формулою (I').

Переважними прикладами сполуки (I) є наступні сполуки.

(сполука А)

25 У формулі (I), сполука, де кільцем А є бензольне кільце або 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл (переважно, піридин);

кільцем В є піразол;

$R^1$  є

(1) необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил, 1,1-диметилпропіл),

30 (2) необов'язково заміщена  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл), або

(3) необов'язково заміщена 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група (наприклад, піридил);

$R^2$  є

(1) необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил, етил, т-бутил, н-пропіл, ізопропіл),

35 (2) необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси, ізопропокси), або

(3) необов'язково заміщена  $C_{3-10}$  циклоалкільна група (наприклад, циклогексил);

$R^3$  є

(1) необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільна група (переважно, розгалужена  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, ізопропіл, ізобутил, 1-етилпропіл)),

40 (2) необов'язково заміщена  $C_{3-10}$  циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл, циклогексил), або

(3) необов'язково заміщена 5- або 6-членна гетероциклічна група (наприклад, піридил, піперидил, тетрагідротіопіраніл, 1-оксидотетрагідротіопіраніл, 1,1-діоксидотетрагідротіопіраніл);

45  $R^4$  є атом водню; і

$R^5$  є  $-(CH_2)_3-COOR^{11}$  або  $-NR^6-(CH_2)_2-COOR^{11}$  (переважно,  $-NR^6-(CH_2)_2-COOR^{11}$ )

де  $R^6$  є атом водню або метил (переважно, атом водню), і

$R^{11}$  є атом водню, метил або етил (переважно, атом водню);

або її сіль.

50 (сполука А-1)

Сполука формули (I), яка є сполукою формули (I') або (I'') (переважно, формула (I')),

де, кільцем А є бензольне кільце або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, піридин);

$R^1$  є

- (1)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил, 1,1-диметилпропіл) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (a) атом галогену (наприклад, фтор),
  - (b)  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл), і
  - (c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси),
- 5 (2)  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (a) атом галогену (наприклад, фтор, хлор),
  - (b)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену
- 10 (наприклад, фтор), і
- (c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор), або
- (3) 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група (наприклад, піридил) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- 15 (a) атом галогену (наприклад, фтор, хлор),
- (b)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил) необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор), і
  - (c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси) необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор);
- 20  $R^2$  є
- (1)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил, етил, т-бутил, н-пропіл, ізопропіл) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (a) атом галогену (наприклад, фтор, хлор),
  - (b)  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл), і
  - (c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси),
- 25 (2)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси, ізопропоксид) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (a) атом галогену (наприклад, фтор, хлор),
  - (b)  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл), і
  - (c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси), або
- 30 (3)  $C_{3-10}$  циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл, циклогексил);
- $R^3$  є
- (1)  $C_{1-6}$  алкільна група (переважно, розгалужена  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, ізобутил, 1-етилпропіл)) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- 35 (a)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси, етокси, пропоксид) необов'язково заміщена 1 - 3  $C_{1-6}$  алкоксигрупами (наприклад, метокси),
- (b)  $C_{6-14}$  арилоксигрупа (наприклад, фенілокси),
  - (c)  $C_{7-13}$  аралкілоксигрупа (наприклад, бензілокси),
  - (d) аміногрупа необов'язково моно- або ди-заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою (наприклад,
- 40 метил),
- (e) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група (наприклад, піперидил, морфолініл),
  - (f)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група (наприклад, метилсульфоніл, ізопропілсульфоніл), і
  - (g)  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група (наприклад, бензолсульфоніл),
- 45 (2)  $C_{3-10}$  циклоалкільна група (наприклад, циклогексил), або
- (3) 5- або 6-членний гетероциклічна група (наприклад, піридил, піперидил, тетрагідротіопіраніл, 1-оксидотетрагідротіопіраніл, 1,1-діоксидотетрагідротіопіраніл) необов'язково заміщена 1 - 3  $C_{6-14}$  арильними групами (наприклад, феніл);
- $R^4$  є атом водню; і
- $R^5$  є  $-(CH_2)_3-COOH$  або  $-NR^6-(CH_2)_2-COOH$ , переважно  $-NR^6-(CH_2)_2-COOH$
- 50 де  $R^6$  є атом водню або метил (переважно, атом водню));
- або її сіль.
- (сполука А-2)
- Сполука формули (I), яка є сполукою формули (I'), (I'') або (I''') (переважно, формула (I')), де, кільцем А є бензольне кільце або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад,
- 55 піридин);
- $R^1$  є
- (1)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил, 1,1-диметилпропіл) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (a) атом галогену (наприклад, фтор),
  - (b)  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл), і
- 60

- (с)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси),  
 (2)  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 5 (а) атом галогену (наприклад, фтор, хлор),  
 (б)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор), і  
 (с)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси, етокси) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор),  
 або  
 10 (3) 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група (наприклад, піридил) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 (а) атом галогену (наприклад, фтор, хлор),  
 (б)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор) і  
 15 (с)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор);  
 $R^2$  є  
 (1)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил, етил, т-бутил, н-пропіл, ізопропіл) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 20 (а) атом галогену (наприклад, фтор, хлор),  
 (б)  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл),  
 (с)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси), і  
 (д) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група (наприклад, морфоліно)  
 (2)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси, ізопропокси) необов'язково заміщена 1 - 3  
 25 замісниками, що вибирають з  
 (а) атом галогену (наприклад, фтор, хлор),  
 (б)  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл), і  
 (с)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси), або  
 (3)  $C_{3-10}$  циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл, циклогексил);  
 30  $R^3$  є  
 (1)  $C_{1-6}$  алкільна група (переважно, розгалужена  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, ізобутил, 1-етилпропіл)) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 (а)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси, етокси, пропокси) необов'язково заміщена 1 - 3  
 35  $C_{1-6}$  алкоксигрупами (наприклад, метокси),  
 (б)  $C_{6-14}$  арилоксигрупа (наприклад, фенілокси),  
 (с)  $C_{7-13}$  аралкілоксигрупа (наприклад, бензилокси),  
 (д) аміногрупа необов'язково моно- або ди-заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою (наприклад, метил),  
 (е) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група (наприклад, піперидил, морфолініл),  
 40 (ф)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група (наприклад, метилсульфоніл, ізопропілсульфоніл), і  
 (г)  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група (наприклад, бензолсульфоніл),  
 (2)  $C_{3-10}$  циклоалкільна група (наприклад, циклогексил), або  
 (3) 5- або 6-членний гетероциклічна група (наприклад, піридил, піперидил, тетрагідротіопіраніл, 1-оксидотетрагідротіопіраніл, 1,1-діоксидотетрагідротіопіраніл)  
 45 необов'язково заміщений 1 - 3  $C_{6-14}$  арильними групами (наприклад, феніл);  
 $R^4$  є атом водню; і  
 $R^5$  є  $-(CH_2)_3-COOR^{11}$  або  $-NR^6-CH_2-CR^9R^{10}-COOR^{11}$ , переважно  $-NR^6-CH_2-CR^9R^{10}-COOR^{11}$   
 де  $R^6$  є атом водню або метил (переважно, атом водню),  
 $R^9$  є атом водню, метил або етил (переважно, атом водню),  
 50  $R^{10}$  є атом водню, метил або етил (переважно, атом водню),  
 $R^{11}$  є атом водню, метил або етил (переважно, атом водню);  
 або її сіль.  
 (сполука А-3)  
 3-[(4-[(цилогексил{3-метил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропанова кислота або її сіль (Приклад 1);  
 55 3-[(4-[(цилогексил{1-(3-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота або її сіль (Приклад 70); або  
 3-[(4-[(цилогексил{1-(3-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота або її сіль (Приклад 76).  
 60 Сполука (ІА) розкривається далі.

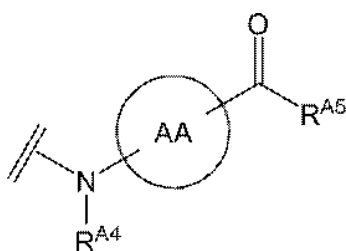
Кільцем AA є необов'язково заміщене бензольне кільце або необов'язково заміщений 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл.

5- або 6-членним ароматичним гетероциклом для кільця AA є переважно піридин.

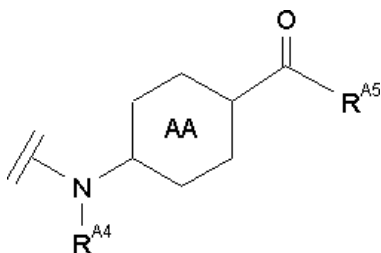
“Бензольне кільце” або “5- або 6-членний ароматичний гетероцикл” “необов'язково заміщеного бензольного кільця або необов'язково заміщеного 5- або 6-членного ароматичного гетероциклу” для кільця AA необов'язково додатково має 1 - 4 замісників в придатному до заміщення положенні(ях) окрім “-NR<sup>A4</sup>- групи” і “-CO-R<sup>A5</sup> групи”.

Кільцем AA є переважно бензольне кільце або 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, піридин), більш переважно бензольне кільце або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, піридин), особливо переважно бензольне кільце, яке не має замісників окрім “-NR<sup>A4</sup>- групи” і “-CO-R<sup>A5</sup> групи”.

Коли кільцем AA є бензольне кільце або 6-членний ароматичний гетероцикл, наступна частина, що містить кільце AA у формулі (IA)



є переважно



де кожен символ інший ніж кільце AA є таким як визначено вище.

Кільцем AB є необов'язково заміщений 5-членний ароматичний гетероцикл.

5-членним ароматичним гетероциклом для кільця AB є переважно пірол, тіофен, фуран, імідазол або піразол.

“5-членний ароматичний гетероцикл” “необов'язково заміщеного 5-членного ароматичного гетероциклу” для кільця AB необов'язково додатково має 1 або 2 замісників в придатному до заміщення положенні(ях) окрім “-CH(R<sup>A3</sup>)- групи”.

Кільцем AB є переважно 5-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, пірол, тіофен, фуран, імідазол, піразол, пірол) необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, що вибирають з

(а) C<sub>1-6</sub> алкільна група (наприклад, метил, етил) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи (наприклад, метокси, етокси) необов'язково заміщеної 1 - 3 C<sub>1-6</sub> алкоксигрупами (наприклад, метокси),

(b) C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група (наприклад, циклогексил),

(с) C<sub>6-14</sub> арильна група (наприклад, феніл), що необов'язково має 1 - 3 C<sub>1-6</sub> алкільні групи (наприклад, метил) необов'язково заміщені 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор),

(d) ціаногрупа,

(e) C<sub>1-6</sub> алкоксигрупа (наприклад, метокси), і

(f) атом галогену (наприклад, атом бром).

Кільцем AC є необов'язково заміщене бензольне кільце або необов'язково заміщений 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл.

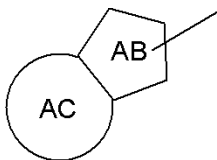
5- або 6-членним ароматичним гетероциклом для кільця AC є переважно піридин.

“Бензольне кільце” або “5- або 6-членний ароматичний гетероцикл” “необов'язково заміщеного бензольного кільця або необов'язково заміщеного 5- або 6-членного ароматичного гетероциклу” для кільця AC необов'язково додатково має 1 - 4 замісників в придатному до заміщення положенні(ях).

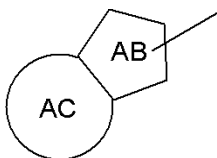
Кільцем AC є переважно

(1) бензольне кільце необов'язково заміщене 1 - 3 замісниками, що вибирають з

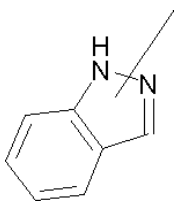
- (a)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил, етил) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор),
- (b)  $C_{3-10}$  циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл, циклогексил),
- (c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізобутокси) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (i)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси),
- (ii)  $C_{3-6}$  циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл),
- (iii) 4-12-членна ароматична гетероциклічна група (наприклад, оксазоліл, ізоксазоліл, піридил) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (i') атом галогену (наприклад, фтор, хлор), i
- (ii')  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил),
- (iv) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група (наприклад, оксетаніл, тетрагідрофурил) необов'язково заміщена 1 - 3  $C_{1-6}$  алкільними групами (наприклад, метил),
- (v)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група (наприклад, метилсульфоніл),
- (vi)  $C_{1-6}$  алкілтіогрупа (наприклад, метилтіо), i
- (vii) гідроксигрупа,
- (d) атом галогену (наприклад, фтор, хлор),
- (e)  $C_{7-13}$  аралкілоксигрупа (наприклад, бензилокси),
- (f) 4-12-членна не-ароматична гетероцикліл-оксигрупа (наприклад, тетрагідропіранілокси, тетрагідротіопіранілокси, 1,1-діоксидотетрагідротіопіранілокси),
- (g) 4-12-членна ароматична гетероцикліл-оксигрупа (наприклад, піридилокси) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (i)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор), i
- (ii) ціаногрупа,
- (h)  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл),
- (i) 4-12-членна ароматична гетероциклічна група (наприклад, оксазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, піридил) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (i)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил), i
- (ii)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси),
- (j) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група (наприклад, морфоліно, тіоморфоліно),
- (k)  $C_{7-13}$  аралкільна група (наприклад, бензил),
- (l) ціаногрупа,
- (m) аміногрупа необов'язково моно- або ди-заміщена замісником(ами), що вибирають з
- (i)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил, етил) необов'язково заміщена 1 - 3  $C_{1-6}$  алкоксигрупами (наприклад, метокси),
- (ii)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільна група (наприклад, ацетил),
- (iii)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група (наприклад, метилсульфоніл),
- (iv) карбомоїльна група необов'язково моно- або ди-заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою (наприклад, етил),
- (v)  $C_{6-14}$  арил-карбонільна група (наприклад, бензоїл),
- (vi)  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група (наприклад, бензолсульфоніл), i
- (vii)  $C_{7-13}$  аралкільна група (наприклад, бензил), i
- (n)  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група (наприклад, бензолсульфоніл), або
- (2) 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, піридин) необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (a)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил, етил) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор),
- (b)  $C_{3-10}$  циклоалкільна група (наприклад, циклогексил),
- (c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси, етокси) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (i)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси), i
- (ii)  $C_{3-6}$  циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл),
- (d) атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром),
- (e)  $C_{7-13}$  аралкілоксигрупа (наприклад, бензилокси), i
- (f) 4-12-членна не-ароматична гетероцикліл-оксигрупа (наприклад, тетрагідропіранілокси).
- У формулі (IA), частина представлена



- 5 є групою, що походить від біциклічного кільця утвореного кільцем АВ і кільцем АС, що мають один спільний бік у кожному кільці (тобто, конденсовані). Тут, бік кільця АВ і бік кільця АС включені в утворення біциклічного кільця зв'язані з тією ж самою кратністю. Наприклад, коли, у формулі (ІА), частина представлена

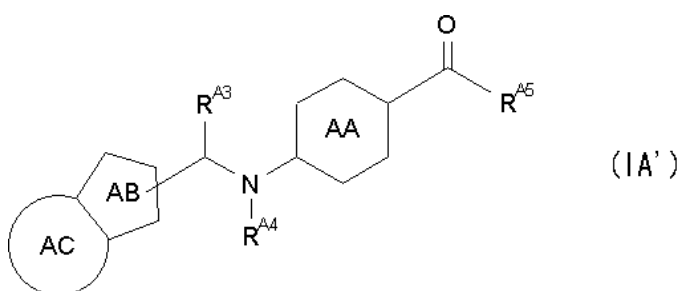


- 10 є групою представленою



- 15 кільцем АВ є "піразол" і кільцем АС є "бензол".  
В конденсованому кільці утвореному кільцем АС і кільцем АВ, "-CH(R<sup>A3</sup>)- група" присутня в будь-якому приданому до приєднання положенні на кільці АВ.  
R<sup>A3</sup> є необов'язково заміщена C<sub>1-6</sub> алкільна група, необов'язково заміщена C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група, необов'язково заміщена C<sub>6-14</sub> арильна група або необов'язково заміщена гетероциклічна група.
- 20 "Необов'язково заміщеною гетероциклічною групою" для R<sup>A3</sup> є переважно необов'язково заміщена 5- або 6-членна гетероциклічна група.  
R<sup>A3</sup> є переважно
- (1) необов'язково заміщена C<sub>1-6</sub> алкільна група (переважно, розгалужена C<sub>1-6</sub> алкільна група (наприклад, ізопропіл, ізобутил, 1-етилпропіл)),
- 25 (2) необов'язково заміщена C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група (наприклад, циклопентил, циклогексил), або
- (3) необов'язково заміщена 5- або 6-членна гетероциклічна група (наприклад, піридил, піперидил, тетрагідротіопіраніл, 1-оксидотетрагідротіопіраніл, 1,1-діоксидотетрагідротіопіраніл),
- 30 більш переважно
- (1) C<sub>1-6</sub> алкільна група (переважно, метил, етил, бутил, гексил, розгалужена C<sub>1-6</sub> алкільна група (наприклад, ізопропіл, ізобутил, 1-етилпропіл)) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (а) C<sub>1-6</sub> алкоксигрупа (наприклад, метокси, етокси, пропокси) необов'язково заміщена 1 - 3 C<sub>1-6</sub> алкоксигрупами (наприклад, метокси),
- 35 (b) C<sub>6-14</sub> арилоксигрупа (наприклад, фенілокси),
- (c) C<sub>7-13</sub> аралкілоксигрупа (наприклад, бензилокси),
- (d) аміногрупа необов'язково моно- або ди-заміщена C<sub>1-6</sub> алкільною групою (наприклад, метил),
- (e) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група (наприклад, піперидил, морфолініл),
- 40 (f) C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільна група (наприклад, метилсульфоніл, ізопропілсульфоніл),
- (g) C<sub>6-14</sub> арилсульфонільна група (наприклад, бензолсульфоніл), і
- (h) C<sub>1-6</sub> алкілтіогрупа (наприклад, метилтіо),
- (2) C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група (наприклад, циклопентил, циклогексил),
- (3) 5- або 6-членна гетероциклічна група (наприклад, піридил, піперидил,
- 45 тетрагідротіопіраніл, 1-оксидотетрагідротіопіраніл, 1,1-діоксидотетрагідротіопіраніл) необов'язково заміщена 1 - 3 C<sub>6-14</sub> арильними групами (наприклад, феніл), або
- (4) C<sub>6-14</sub> арил (наприклад, феніл).

$R^{A4}$  є атом водню або  $C_{1-6}$  алкільна група.  
 $R^{A4}$  є переважно атом водню.  
 $R^{A5}$  є група представлена  $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$  або  $-NR^{A6}-CR^{A7}R^{A8}-CR^{A9}R^{A10}-COOR^{A11}$ , де  $R^{A6}$ ,  $R^{A7}$ ,  $R^{A8}$ ,  $R^{A9}$  і  $R^{A11}$  кожен є, незалежно, атом водню або  $C_{1-6}$  алкільна група, і  $R^{A10}$  є атом водню,  
 5  $C_{1-6}$  алкільна група або гідроксигрупа.  
 $R^{A6}$  є переважно атом водню або метил, більш переважно атом водню.  
 $R^{A7}$  є переважно атом водню.  
 $R^{A8}$  є переважно атом водню.  
 $R^{A9}$  є переважно атом водню.  
 10  $R^{A10}$  є переважно атом водню.  
 $R^{A11}$  є переважно атом водню, метил або етил, більш переважно атом водню.  
 $R^{A5}$  є переважно  $-NR^{A6}-CR^{A7}R^{A8}-CR^{A9}R^{A10}-COOR^{A11}$ .  
 Коли кільцем AA є бензольне кільце або 6-членний ароматичний гетероцикл, особливо  
 15 переважними прикладами формули (I) є наступна формула (IA')



(де кожен символ інший ніж кільце AA є таким як визначено вище).  
 Сполука представлена згаданою вище формулою (IA') і її сіль охоплюються сполукою (IA).  
 20 Серед сполук представлених згаданою вище формулою (IA'), переважно є сполука де  
 $R^{A3}$  є необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільна група, необов'язково заміщена  $C_{3-10}$   
 циклоалкільна група або необов'язково заміщена 5- або 6-членна гетероциклічна група;  
 $R^{A4}$  є атом водню;  
 $R^{A5}$  є  $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$  або  $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$ ;  
 25  $R^{A6}$  є атом водню або метил; і  
 $R^{A11}$  є атом водню, метил або етил.  
 Переважними прикладами сполуки (IA) є наступні сполуки.  
 (сполука AA)  
 У формулі (IA), сполука де  
 30 кільцем AA є бензольне кільце або 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад,  
 піридин);  
 кільцем AB є необов'язково заміщений 5-членний ароматичний гетероцикл (наприклад,  
 пірол, тіофен, фуран, імідазол, піразол);  
 кільцем AC є необов'язково заміщене бензольне кільце або необов'язково заміщений 5- або  
 35 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, піридин);  
 $R^{A3}$  є  
 (1) необов'язково заміщена  $C_{1-6}$  алкільна група (переважно, розгалужена  $C_{1-6}$  алкільна група  
 (наприклад, ізопропіл, ізобутил, 1-етилпропіл)),  
 (2) необов'язково заміщена  $C_{3-10}$  циклоалкільна група (наприклад, циклогексил), або  
 40 (3) необов'язково заміщена 5- або 6-членна гетероциклічна група (наприклад, піридил,  
 піперидил, тетрагідротіопіраніл, 1-оксидотетрагідротіопіраніл, 1,1-діоксидотетрагідротіопіраніл);  
 $R^{A4}$  є атом водню; і  
 $R^{A5}$  є  $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$  або  $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$ , переважно  $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$   
 де  $R^{A6}$  є атом водню або метил (переважно, атом водню),  
 45  $R^{A11}$  є атом водню, метил або етил (переважно, атом водню);  
 або її сіль.  
 (сполука AA-1)  
 Сполука формули (IA), яка є сполукою формули (IA'), де  
 кільцем AA є бензольне кільце або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, піридин);  
 50 кільцем AB є 5-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, тіофен, фуран, імідазол,  
 піразол) необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 (а)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил, етил),

- (b) C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група (наприклад, циклогексил), і  
 (c) C<sub>6-14</sub> арильна група (наприклад, феніл);  
 кільцем AC є  
 (1) бензольне кільце необов'язково заміщене 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- 5 (a) C<sub>1-6</sub> алкільна група (наприклад, метил) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор),  
 (b) C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група (наприклад, циклогексил),  
 (c) C<sub>1-6</sub> алкоксигрупа (наприклад, метокси), і  
 (d) атом галогену (наприклад, фтор), або
- 10 (2) 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, піридин) необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 (a) C<sub>1-6</sub> алкільна група (наприклад, метил) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор),  
 (b) C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група (наприклад, циклогексил),  
 15 (c) C<sub>1-6</sub> алкоксигрупа (наприклад, метокси), і  
 (d) атом галогену (наприклад, фтор);  
 R<sup>A3</sup> є  
 (1) C<sub>1-6</sub> алкільна група (переважно, розгалужена C<sub>1-6</sub> алкільна група (наприклад, ізобутил, 1-етилпропіл)) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- 20 (a) C<sub>1-6</sub> алкоксигрупа (наприклад, метокси, етокси, пропокси) необов'язково заміщена 1 - 3 C<sub>1-6</sub> алкоксигрупами (наприклад, метокси),  
 (b) C<sub>6-14</sub> арилоксигрупа (наприклад, фенілокси),  
 (c) C<sub>7-13</sub> аралкілоксигрупа (наприклад, бензілокси),  
 (d) аміногрупа необов'язково моно- або ди-заміщена C<sub>1-6</sub> алкільною групою (наприклад, метил),
- 25 (e) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група (наприклад, піперидил, морфолініл),  
 (f) C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільна група (наприклад, метилсульфоніл, ізопропілсульфоніл), і  
 (g) C<sub>6-14</sub> арилсульфонільна група (наприклад, бензолсульфоніл),  
 (2) а C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група (наприклад, циклогексил), або
- 30 (3) 5- або 6-членна гетероциклічна група (наприклад, піридил, піперидил, тетрагідротіопіраніл, 1-оксидотетрагідротіопіраніл, 1,1-діоксидотетрагідротіопіраніл) необов'язково заміщена 1 - 3 C<sub>6-14</sub> арильними групами (наприклад, феніл);  
 R<sup>A4</sup> є атом водню; і  
 R<sup>A5</sup> є -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-COOH або -NR<sup>A6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOH, переважно -NR<sup>A6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOH
- 35 де R<sup>A6</sup> є атом водню або метил (переважно, атом водню);  
 або її сіль.  
 (сполука AA-2)  
 Сполука формули (IA), яка є сполукою формули (IA'), де  
 кільцем AA є бензольне кільце або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, піридин);  
 40 кільцем AB є 5-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, тіофен, фуран, імідазол, піразол) необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 (a) C<sub>1-6</sub> алкільна група (наприклад, метил, етил) необов'язково заміщена 1 - 3 C<sub>1-6</sub> алкоксигрупами (наприклад, метокси),  
 (b) C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група (наприклад, циклогексил), і  
 45 (c) C<sub>6-14</sub> арильна група (наприклад, феніл);  
 кільцем AC є  
 (1) бензольне кільце необов'язково заміщене 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 (a) C<sub>1-6</sub> алкільна група (наприклад, метил) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор),
- 50 (b) C<sub>3-10</sub> циклоалкільна група (наприклад, циклогексил),  
 (c) C<sub>1-6</sub> алкоксигрупа (наприклад, метокси, етокси) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 (i) C<sub>1-6</sub> алкоксигрупа (наприклад, метокси), і  
 55 (ii) C<sub>3-6</sub> циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл),  
 (d) атом галогену (наприклад, фтор),  
 (e) C<sub>7-13</sub> аралкілоксигрупа (наприклад, бензілокси), і  
 (f) 4-12-членна не-ароматична гетероцикліл-оксигрупа (наприклад, тетрагідропіранілокси),  
 або  
 (2) 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, піридин) необов'язково заміщений
- 60 1 - 3 замісниками, що вибирають з

- (a)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор),
- (b)  $C_{3-10}$  циклоалкільна група (наприклад, циклогексил),
- (c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси, етокси) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (i)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси), i
- (ii)  $C_{3-6}$  циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл),
- (d) атом галогену (наприклад, фтор),
- (e)  $C_{7-13}$  аралкілоксигрупа (наприклад, бензилокси), i
- (f) 4-12-членна не-ароматична гетероцикліл-оксигрупа (наприклад, тетрагідропіранілокси);  $R^{A3}$  є
- (1)  $C_{1-6}$  алкільна група (переважно, розгалужена  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, ізопропіл, ізобутил, 1-етилпропіл)) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (a)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси, етокси, пропокси) необов'язково заміщена 1 - 3
- (b)  $C_{6-14}$  арилоксигрупа (наприклад, фенілокси),
- (c)  $C_{7-13}$  аралкілоксигрупа (наприклад, бензилокси),
- (d) аміногрупа необов'язково моно- або ди-заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою (наприклад, метил),
- (e) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група (наприклад, піперидил, морфолініл),
- (f)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група (наприклад, метилсульфоніл, ізопропілсульфоніл), i
- (g)  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група (наприклад, бензолсульфоніл),
- (2)  $C_{3-10}$  циклоалкільна група (наприклад, циклопентил, циклогексил), або
- (3) 5- або 6-членна гетероциклічна група (наприклад, піридил, піперидил, тетрагідротіопіраніл, 1-оксидотетрагідротіопіраніл, 1,1-діоксидотетрагідротіопіраніл) необов'язково заміщена 1 - 3  $C_{6-14}$  арильними групами (наприклад, феніл);
- $R^{A4}$  є атом водню; i
- $R^{A5}$  є  $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$  або  $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$ , переважно  $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$  де  $R^{A6}$  є атом водню або метил (переважно, атом водню), i  $R^{A11}$  є атом водню, метил або етил (переважно, атом водню));
- або її сіль.
- (сполука AA-3)
- Сполука формули (IA), яка є сполукою формули (IA'), де
- кільцем AA є бензольне кільце або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, піридин);
- кільцем AB є 5-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, пірол, тіофен, фуран, імідазол, піразол, пірол) необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (a)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил, етил) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  $C_{1-6}$  алкоксигрупи (наприклад, метокси, етокси) необов'язково заміщеної 1 - 3  $C_{1-6}$  алкоксигрупами (наприклад, метокси),
- (b)  $C_{3-10}$  циклоалкільна група (наприклад, циклогексил),
- (c)  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл), що необов'язково має 1 - 3  $C_{1-6}$  алкільні групи (наприклад, метил) необов'язково заміщені 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор),
- (d) ціаногрупа,
- (e)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси), i
- (f) атом галогену (наприклад, атом бром);
- кільцем AC є
- (1) бензольне кільце необов'язково заміщене 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (a)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор),
- (b)  $C_{3-10}$  циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл, циклогексил),
- (c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізобутокс) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (i)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси),
- (ii)  $C_{3-6}$  циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл),
- (iii) 4-12-членна ароматична гетероциклічна група (наприклад, оксазоліл, ізоксазоліл, піридил) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з
- (i') атом галогену (наприклад, фтор, хлор), i
- (ii')  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил),
- (iv) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група (наприклад, оксетаніл, тетрагідрофурил) необов'язково заміщена 1 - 3  $C_{1-6}$  алкільними групами (наприклад, метил),

- (v)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група (наприклад, метилсульфоніл),  
 (vi)  $C_{1-6}$  алкілтіюгрупа (наприклад, метилтію), і  
 (vii) гідроксигрупа,  
 (d) атом галогену (наприклад, фтор, хлор),  
 5 (e)  $C_{7-13}$  аралкілоксигрупа (наприклад, бензилокси),  
 (f) 4-12-членна не-ароматична гетероцикліл-оксигрупа (наприклад, тетрагідропіранілокси, тетрагідротіопіранілокси, 1,1-діоксидотетрагідротіопіранілокси),  
 (g) 4-12-членна ароматична гетероцикліл-оксигрупа (наприклад, піридилокси) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 10 (i)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил) необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену (наприклад, фтор), і  
 (ii) ціаногрупа,  
 (h)  $C_{6-14}$  арильна група (наприклад, феніл),  
 (i) 4-12-членна ароматична гетероциклічна група (наприклад, оксазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, піридил) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 15 (i)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил), і  
 (ii)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси),  
 (j) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група (наприклад, морфоліно, тіоморфоліно),  
 (k)  $C_{7-13}$  аралкільна група (наприклад, бензил),  
 20 (l) ціаногрупа,  
 (m) аміногрупа необов'язково моно- або ди-заміщена замісником(ами), що вибирають з  
 (i)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил, етил) необов'язково заміщена 1 - 3  $C_{1-6}$  алкоксигрупами (наприклад, метокси),  
 (ii)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільна група (наприклад, ацетил),  
 25 (iii)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група (наприклад, метилсульфоніл),  
 (iv) карбоміюльна група необов'язково моно- або ди-заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою (наприклад, етил),  
 (v)  $C_{6-14}$  арил-карбонільна група (наприклад, бензоїл),  
 (vi)  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група (наприклад, бензолсульфоніл), і  
 30 (vii)  $C_{7-13}$  аралкільна група (наприклад, бензил), і  
 (n)  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група (наприклад, бензолсульфоніл), або  
 (2) 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл (наприклад, піридин) необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 (a)  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, метил) необов'язково заміщений 1 - 3 атомами галогену  
 35 (наприклад, фтор),  
 (b)  $C_{3-10}$  циклоалкільна група (наприклад, циклогексил),  
 (c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси, етокси) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 (i)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси), і  
 40 (ii)  $C_{3-6}$  циклоалкільна група (наприклад, циклопропіл),  
 (d) атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром),  
 (e)  $C_{7-13}$  аралкілоксигрупа (наприклад, бензилокси), і  
 (f) 4-12-членна не-ароматична гетероцикліл-оксигрупа (наприклад, тетрагідропіранілокси);  
 $R^{A3}$  є  
 45 (1)  $C_{1-6}$  алкільна група (переважно, метил, етил, бутіл, гексил, розгалужена  $C_{1-6}$  алкільна група (наприклад, ізопропіл, ізобутіл, 1-етилпропіл)) необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з  
 (a)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа (наприклад, метокси, етокси, пропокси) необов'язково заміщена 1 - 3  $C_{1-6}$  алкоксигрупами (наприклад, метокси),  
 50 (b)  $C_{6-14}$  арилоксигрупа (наприклад, фенілокси),  
 (c)  $C_{7-13}$  аралкілоксигрупа (наприклад, бензилокси),  
 (d) аміногрупа необов'язково моно- або ди-заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою (наприклад, метил),  
 (e) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група (наприклад, піперидил, морфолініл),  
 55 (f)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група (наприклад, метилсульфоніл, ізопропілсульфоніл),  
 (g)  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група (наприклад, бензолсульфоніл), і  
 (h)  $C_{1-6}$  алкілтіюгрупа (наприклад, метилтію),  
 (2)  $C_{3-10}$  циклоалкільна група (наприклад, циклопентил, циклогексил),

(3) 5- або 6-членна гетероциклічна група (наприклад, піридил, піперидил, тетрагідротіопіраніл, 1-оксидотетрагідротіопіраніл, 1,1-діоксидотетрагідротіопіраніл) необов'язково заміщена 1 - 3 C<sub>6-14</sub> арильними групами (наприклад, феніл), або

(4) C<sub>6-14</sub> арил (наприклад, феніл);

5 R<sup>A4</sup> є атом водню; і

R<sup>A5</sup> є -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-COOR<sup>A11</sup> або -NR<sup>A6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOR<sup>A11</sup>, переважно, -NR<sup>A6</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOR<sup>A11</sup>

де R<sup>A6</sup> є атом водню або метил (переважно, атом водню), і R<sup>A11</sup> є атом водню, метил або етил (переважно, атом водню);

або її сіль.

10 (сполука AA-4)

3-[[4-[[Циклогексил(3-метил-1-бензофуран-2-

іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота або її сіль (Приклад A41);

3-[[6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-

іл)карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота або її сіль (Приклад A53);

15 3-[[4-[[2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-

іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота або її сіль (Приклад A73);

3-[[4-[[1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-

метилпропіл]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота або її сіль (Приклад A78); або

20 3-[[4-[[циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-

іл]метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота або її сіль (Приклад A83).

Як солі сполук (I) або (IA), переважними є фармакологічно прийнятні солі. Прикладами такої солі є сіль з неорганічною основою, сіль з органічною основою, сіль з неорганічною кислотою, сіль з органічною кислотою, сіль з основною або кислотою амінокислотою і т.і..

25 Переважними прикладами солей з неорганічною основою є солі лужних металів, такі як сіль натрію, сіль калію і т.і., солі лужноземельних металів, такі як сіль кальцію, магнію і т.і., солі алюмінію, амонію і т.і..

Переважними приклади солей з органічною основою є солі з триметиламіном, триетиламіном, піридином, піколіном, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, триметиламіном [трис(гідроксиметил)метиламін], трет-бутиламіном, циклогексиламіном, бензиламіном, дициклогексиламіном, N,N-добензилетилендіаміном і т.і..

Переважними прикладами солей з неорганічною кислотою є солі з хлорводневою кислотою, бромводневою кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою і т.і..

35 Переважними прикладами солей з органічною кислотою є солі з мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фталевою кислотою, фумаровою кислотою, щавлевою кислотою, винною кислотою, малеїною кислотою, лимонною кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, метансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою і т.і..

40 Переважними прикладами солей з основною амінокислотою є солі з аргініном, лізином, орнітином і т.і..

Переважними прикладами солей з кислотою амінокислотою є солі з аспарагіною кислотою, глютаміною кислотою і т.і..

45 Прикладами пролікарської форми сполуки (I) і сполуки (IA) є сполука, де аміногрупа сполуки (I) і сполуки (IA) є ацильованою, алкілюваною або фосфорильованою (наприклад, сполука, де аміногрупа сполуки (I) і сполуки (IA) є заміщеною ейкозаноїлом, аланілом, пентиламінокарбонілом

(5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метоксикарбонілом, тетрагідрофуранілом, піролідилметилом, півалоїлоксиметилом, трет-бутилом, і т.і.); сполука, де

гідроксигрупа сполуки (I) і сполуки (IA) є ацильованою, алкілюваною, фосфорильованою або боронованою (наприклад, сполука, де гідроксигрупа сполуки (I) і сполуки (IA) є заміщеною

50 ацетилом, пальмітоїлом, пропаноїлом, півалоїлом, сукцинілом, фумариллом, аланілом або диметиламінометилкарбонілом); і сполука, де карбоксильна група сполуки (I) і сполуки (IA) є

естерифікованою або амідованою (наприклад, сполука, де карбоксильна група сполуки (I) і сполуки (IA) є заміщеною етиловим естером, феніловим естером, карбоксиметилловим естером, диметиламінометилловим естером, півалоїлоксиметилловим естером,

55 етоксикарбонілоксиетилловим естером, фталідилловим естером, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолен-4-іл)метилловим естером, циклогексикарбонілетилловим естером або метиламідом); і т.і..

Будь-яку з цих сполук можна одержати з сполуки (I) і сполуки (IA) за способом відомими безпосередньо.

60 Пролікарською формою сполуки (I) і сполуки (IA) також може бути сполука, яка перетворюється у сполуку (I) і сполуку (IA) за фізіологічних умов, таких як ті, що описані в

IYAKUHIN no KAIHATSU, Development of Pharmaceuticals, Vol. 7, Design of Molecules, p.163-198, Публікований HIROKAWA SHOTEN, 1990.

Сполуки (I) і (IA) і їх проліки (далі в представленому описі іноді разом згадуються як "сполука представленого винаходу") включають стереоізомери, такі як цис, транс ізомер і т.і., оптично активні форми, такі як рацемат, R сполука і S сполука і т.і.. В залежності від виду кільця, такого як кільце A і т.і., ізомери можуть утворюватись завдяки конформації, і такі ізомери також включені в сполуку представленого винаходу.

Сполука представленого винаходу може бути мічена ізотопом (наприклад,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ ) і т.і.. Сполука представленого винаходу може бути гідратом, негідратом, сольватом або несольватом.

Сполука представленого винаходу проявляє низьку токсичність і може бути використана як фармацевтичний агент як є, або як фармацевтична композиція в суміші із загально відомими фармацевтично прийнятним носієм і т.і. для профілактики або лікування різних захворювань згаданих нижче у ссавців (наприклад, людей, коней, корів, собак, котів, щурів, мишей, кролів, свиней, мавп і т.і.).

Тут, прикладами фармакологічно прийнятного носія є різні органічні або неорганічні носії речовини зазвичай використовувані як матеріали рецептури, які додають як екціпієнт, лубрикант, зв'язувальний агент або дезінтегрант для твердих дозованих форм; як розчинник, солюбілізувальний агент, суспендувальний агент, ізотонічний агент, буфер або заспокійливий агент для рідкої рецептури і т.і.. Коли необхідно, можуть бути використані добавки для рецептури, такі як консервант, антиоксидант, барвник, підсолоджувач і т.і..

Переважаючими прикладами екціпієнтів є лактоза, цукроза, D-маніт, D-сорбіт, крохмаль, прежелатинізований крохмаль, декстрин, кристалічна целюлоза, низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, гуміарабік, пуллулан, світла безводна кремнієва кислота, синтетичний силікат алюмінію і алюмометасилікат магнію.

Переважаючими прикладами змащувального агента є стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк, колоїдний силікагель.

Переважаючими прикладами зв'язувального агента є прежелатинізований крохмаль, цукроза, желатин, гуміарабік, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, кристалічна целюлоза, цукроза, D-маніт, трехалоza, декстрин, пуллулан, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза і полівінілпіролідон.

Переважаючими прикладами дезінтегранту є лактоза, цукроза, крохмаль, карбоксиметилцелюлоза, кальцій карбоксиметилцелюлоза, натрій кроскармелоza, натрій карбоксиметилкрохмаль, світла безводна кремнієва кислота і низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза.

Переважаючими прикладами розчинника є вода для ін'єкції, фізіологічний розсіл, розчин Рінгера, спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, кунжутова олія, кукурудзяна олія, оливкова олія і олія з насіння бавовнику.

Переважаючими прикладами солюбілізувальних агентів є поліетиленгліколь, пропіленгліколь, D-маніт, трехалоza, бензилбензоат, етанол, трисамінометан, холестерин, триетаноламін, карбонат натрію, цитрат натрію, саліцилат натрію і ацетат натрію.

Переважаючими прикладами суспендувальних агентів є поверхнево-активні речовини, такі як стеарилтриетаноламін, натрій лаурилсульфат, лаурилу амінопропіонат, лецитин, бензалконійхлорид, бензетонійхлорид, гліцерину моностеарат і т.і.; гідрофільні полімери, такі як полівініловий спирт, полівінілпіролідон, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза і т.і.; полісорбати і поліоксиетилен гідрована касторова олія.

Переважаючими прикладами ізотонічного агента є хлорид натрію, гліцерин, D-маніт, D-сорбіт і глюкоза.

Переважаючими прикладами буферу є буфери, такі як фосфатний, ацетатний, карбонатний, цитратний буфер і т.і.

Переважаючими прикладами заспокійливого агента є бензиловий спирт і т.і.

Переважаючими прикладами консерванту є п-гідроксибензоати, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенетиловий спирт, дегідрооцтова кислота і сорбінова кислота.

Переважаючими прикладами антиоксиданту є сульфїт, аскорбат і т.і.

Переважаючими прикладами фарбника є водні харчові смолисті фарбники (наприклад, харчові фарбники, такі як Харчовий Червоний № 2 і № 3, Харчовий Жовтий № 4 і № 5, Харчовий синій № 1 і № 2, і т.і.), водонерозчинні пігменти (наприклад, алюмінієва сіль згаданого вище водного харчового смолистого фарбника) і природні фарбники (наприклад,  $\beta$ -каротен, хлорофіл, червоний оксид заліза).

Переважними прикладами підсолоджувала є натрію сахарин, дикалій гліциризинат, аспартам і стевія.

Прикладами дозованої форми згаданої вище фармацевтичної композиції є оральні рецептури, такі як таблетки (включаючи таблетки з цукровим покриттям, таблетки з плівковим покриттям, сублінгвальні таблетки, таблетки, що руйнуються у роті), капсули (включаючи м'які капсули, мікрокапсули), гранули, порошки, пігулки, сиропи, емульсії, суспензії, плівки (наприклад, плівки, що руйнуються у роті) і т.і.; і парентеральні агенти, такі як ін'єкції (наприклад, підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні ін'єкції, внутрішньом'язові ін'єкції, інтраперітонеальні ін'єкції, крапельні інфузії), зовнішні рецептури (наприклад, дермальні рецептури, мазі), супозиторії (наприклад, ректальні супозиторії, вагінальні супозиторії), драже, назальні рецептури, легеневі рецептури (інгалянти), краплі для очей і т.і.. Вони можуть бути безпечно введені перорально або парентерально (наприклад, місцево, ректально, внутрішньовенно).

Ці рецептури можуть бути рецептурами з контрольованим вивільненням (наприклад, мікрокапсули з тривалим вивільненням), такі як рецептура негайного вивільнення, рецептура тривалого вивільнення і т.і..

Фармацевтичну композицію можна одержати за способом зазвичай використовуваним в галузі фармацевтичних рецептур, наприклад, способом описаним в Японській Фармакопеї і т.і..

В той час як вміст сполуки представленого винаходу у фармацевтичній композиції змінюється в залежності від дозованої форми, дози сполуки представленого винаходу і т.і., він, наприклад, становить приблизно 0,1 - 100 мас. %.

Під час одержання оральної рецептури, може бути нанесене покриття, якщо необхідно для цілей маскування смаку, коригування поведінки у шлунку або стійкості.

Прикладами основ для покриття використовуваних для нанесення покриття є основи для цукровмісних покриттів, основи для водних плівкових покриттів, основи для шлункових плівкових покриттів і основи для плівкових покриттів тривалого вивільнення.

Як основи для цукровмісних покриттів використовують цукрозу. Однак, в комбінації може бути використана один або більше видів, що вибирають з тальку, осажденного карбонату кальцію, желатину, гуміарабіку, пуллулану, карнаубського воску і т.і..

Прикладами основ для водних плівкових покриттів є полімери целюлози, такі як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, метилгідроксиетилцелюлоза і т.і.; синтетичні полімери, такі як полівінілацетат, діетиламіноацетат, співполімер аміноалкілметакрилату E [Eudragit E (торгова назва)], полівінілпіролідон і т.і.; і полісахариди, таку як пуллулан і т.і.

Прикладами основ для шлункових плівкових покриттів є полімери целюлози, такі як фталат гідроксипропілметилцелюлози, ацетат сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, карбоксиметилцелюлоза, ацетат фталат целюлози і т.і.; акрилові полімери, такі як співполімер метакрилової кислоти L [Eudragit L (торгова назва)], співполімер метакрилової кислоти LD [Eudragit L-30D55 (торгова назва)], співполімер метакрилової кислоти S [Eudragit S (торгова назва)] і т.і.; і речовини, що зустрічаються в природі, такі як шелак і т.і.

Прикладами основ для плівкових покриттів тривалого вивільнення є полімери целюлози, такі як етилцелюлоза і т.і.; і акрилові полімери, такі як співполімер аміноалкілметакрилату RS [Eudragit RS (торгова назва)], суспензія співполімеру етилакрилату-метилметакрилату [Eudragit NE (торгова назва)] і т.і.

Згадані вище основи для покриттів можуть бути використані після змішування двох або більше їх видів з прийнятним співвідношенням. На покриття, наприклад, може бути нанесений світлоекрануючий агент, такий як оксид титану, оксид заліза (III) і т.і..

Сполука представленого винаходу проявляє низьку токсичність (наприклад, гостра токсичність, хронічна токсичність, генетична токсичність, репродуктивна токсичність, кардіотоксичність, карциногенність і т.і.) і незначні побічні ефекти. Крім того, вона може бути використана як агент для профілактики або лікування або діагностики різних захворювань у ссавця (наприклад, людина, велика рогата худоба, коні, собаки, коти, мавпи, миші, щури).

Сполука представленого винаходу має надзвичайну глюкагон антагоністичну дію.

Сполука представленого винаходу може покращувати стан пацієнта обумовленого активуванням функції глюкагону (наприклад, продукування надлишкового цукру з печінки, надлишкове секретування гормону росту, надлишкове пригнічення рухливості шлунку і т.і.) шляхом, наприклад, припинення дії глюкагону. Однак, сполука представленого винаходу може бути корисна як антагоніст глюкагону, агент, що пригнічує продукування цукру, профілактичний або терапевтичний агент для захворювань обумовлених активованою дією глюкагону і т.і..

Специфічно, сполука представленого винаходу може бути використана як профілактичний або терапевтичний агент для ожиріння, діабету (наприклад, діабет типу 1, діабет типу 2, гестаційного діабету, діабет «гладких»), гіперліпідемія (наприклад, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеролемія, гіпоЛВГ-емія, післяобідня гіперліпемія), гіпертензія, серцева недостатність, діабетичні ускладнення [наприклад, нейропатія, нефропатія, ретинопатія, діабетична кардіоміопатія, катаракта, макроангіопатія, остеопенія, гіперосмолярна діабетична кома, інфекції (наприклад, респіраторна інфекція, інфекція сечових шляхів, гастроінтестинальна інфекція, інфекції м'яких тканин шкіри, інфекція нижніх кінцівок), діабетична гангрена, сухість у роті, гіпакузія, цереброваскулярний розлад, розлад циркуляції периферійної крові], метаболічний синдром (патологія, що містить три або більше вибраних з гіпертригліцерид(TG)емія, гіпо-ЛВГ холестерол (ЛВГ-С)емія, гіпертензія, ожиріння очеревини і погіршення толерантності до глюкози), саркопенія і т.і..

Для діагностики критерію діабету, Японське товариство з діабету повідомили новий діагностичний критерій в 1999.

Згідно з цим повідомленням, діабет є станом, при якому рівень глюкози в крові натщесерце (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) становить не менше ніж 126 мг/дл, 2 год рівень в 75 г пероральному тесті на толерантність до глюкози (75 g OGTT) (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) не менше ніж 200 мг/дл, і рівень глюкози в крові ненащесерце (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) не менше ніж 200 мг/дл. Стан, що не попадає під згаданий вище діабет і відрізняється від "стану, що має рівень глюкози в крові натщесерце (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) менше ніж 110 мг/дл або 2 год рівень в 75 г пероральному тесті на толерантність до глюкози (75 g OGTT) (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) менше ніж 140 мг/дл" (нормальний тип) називається "граничним типом".

Крім того, ADA (Американська асоціація з діабету) в 1997 році і WHO в 1998 році повідомили новий діагностичний критерій діабету.

Згідно з цим повідомленням, діабет є станом, що має рівень глюкози в крові натщесерце (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) не менше ніж 126 мг/дл і 2 год рівень в 75 г пероральному тесті на толерантність до глюкози (75 g OGTT) (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) не менше ніж 200 мг/дл.

Згідно із згаданим вище повідомленнями, погіршенням толерантності до глюкози є стан, при якому 2 год рівень в 75 г пероральному тесті на толерантність до глюкози (75 g OGTT) (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) менше ніж 140 мг/дл і менше ніж 200 мг/дл. Згідно із повідомленням ADA, стан, при якому рівень глюкози в крові натщесерце (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) не менше ніж 110 мг/дл і менше ніж 126 мг/дл, називається IFG (Погіршення рівня глюкози натщесерце). Згідно з повідомленням WHO, серед IFG (Погіршення рівня глюкози натщесерце), стан, що має 2 год рівень в 75 г пероральному тесті на толерантність до глюкози (концентрація глюкози внутрішньовенної плазми) менше ніж 140 мг/дл називається IFG (Погіршення глікемії натщесерце).

Сполука представленого винаходу може також бути використана як агент для профілактики або лікування діабету, граничного типу, погіршення толерантності до глюкози, IFG (Погіршення рівня глюкози натщесерце) і IFG (Погіршення глікемії натщесерце), як визначено згідно з представленими вище діагностичними критеріями. Однак, сполука представленого винаходу може попереджати розвиток граничного типу, погіршувати толерантність до глюкози, IFG (Погіршення рівня глюкози натщесерце) або IFG (Погіршення глікемії натщесерце) при діабеті.

Однак, сполука представленого винаходу також може бути використана як профілактичний або терапевтичний агент при остеопорозі, кахесії (наприклад, карцинокахесія, туберкульозна кахесія, діабетична кахесія, гемопатична кахесія, ендокринопатична кахесія, інфекційна кахесія, кахесія при захворюванні серця або кахесія викликана синдромом набутого імунodefіциту), жировій інфільтрації печінки, синдрому полікістозу яєчників, захворюваннях нирок (наприклад, діабетична нефропатія, гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротичний синдром, гіпертонічний нефросклероз, кінцева стадія розладу нирки), м'язовій дистрофії, інфаркту міокарда, стенокардії, цереброваскулярному розладі (наприклад, церебральний інфаркт, церебральна апоплексія), ішемії, коронарній хворобі серця, не-Q зубцевому інфаркті міокарда (не-Q зубцевому ІМ), застійній серцевій недостатності, гіпертрофії шлуночка, серцевій аритмії, синдромі Шарко, обструктивному захворюванні периферійних артерій (наприклад, розлад периферійних артерій), хворобі Альцгеймера, хворобі Паркінсона, тривозі, деменції, синдрому резистентності до інсуліну, синдрому Х, гіперінсулінемії, розладі сприйняття при гіперінсулінемії, пухлині (наприклад, лейкемія, рак молочної залози, рак простати, рак шкіри, епітеліальний рак, гландулярний рак), синдромі подразненого кишечника, гострій або хронічній діареї, запальному

захворюванні (наприклад, хронічний ревматоїдний артрит, деформуючий спондиліт, остеоартрит, люмбаго, подагра, подагричний артрит, запалення після операції або травми, набряк, невралгія, фаринголарингіт, цистит, гепатит (включаючи неалкогольний стеатогепатит), пневмонія, панкреатит, ентирит, запальне захворювання кишечника (включаючи запальний коліт), виразковий коліт, ушкодження слизової оболонки шлунку (включаючи ушкодження слизової оболонки шлунку викликане аспірином), хвороба Ліма, артритна краснуха, псоріатичний артрит, кон'юнктивіт, гастрит, хронічний тироїдит, хронічний активний гепатит, хвороба Крона, синовіт, анкілозуючий спондиліт), ушкодженні слизової оболонки малої кишки, малабсорбції, дисфункції яєчок, синдромі вісцерального ожиріння, саркопенії, макулярній дегенерації, гіпопластичній анемії, тромбоцитопенії, розсіяному склерозі, періодонтальному захворюванні, утворенні келоїду, саркоїдозу легені, міастенії гравіс, синдромі Рейтера, грипі, церебральній малярії, силікозі, хворобі резорбції кісток, лихоманці, м'язовому болі, захворюваннях кісток залежних від множинної мієломи, нейродегенеративному захворюванні внаслідок травми, травматичному ушкодженні мозку, гігантизмі, реакції трансплантат проти тканини, екзема, атопічний дерматит, контактний дерматит, кропивниця, склеродерма, псоріаз), алергії або респіраторних захворюваннях (наприклад, астма, респіраторний дистрессиндром, сінна лихоманка, алергічний риніт, хронічне запальне захворювання легені (наприклад, хронічне обструктивне легеневе захворювання (COPD)), запаленні обумовленому аутоімунними захворюваннями (наприклад, системний ериматозний вовчак, хвороба Аддісона, синдром полігландулярного дефіциту, хворобі Граве, інфекційному захворюванні (наприклад, сепсис, септичний шок, шигеллез, *helicobacter pylori*), вірусному захворюванні (наприклад, вірус простого герпесу, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барра, вірус імунодефіциту людини, вірус гепатиту А-тип, В-тип і С-тип, ангіогенне захворювання (наприклад, солідна пухлина, окулярна неоваскуляризація, гемангіома, едема, аналгезія, біль (наприклад, нервово-м'язовий біль, головний біль, біль викликаний раком або операцією, зубний біль, артритний біль), синдромі подразненого кишечника, лейкемії, захворюваннях центральної нервової системи (наприклад, внаслідок церебральної ішемії, церебрального інфаркту, едеми мозку і т.і.), фіброзі нирки, фіброзі печінки, фіброзі простати, фіброзі легені і т.і..

Однак, сполука представленого винаходу також може бути використана як покращувач гастроінтестинальної рухливості.

Сполука представленого винаходу також може бути використана для вторинного попередження і пригнічення розвитку (наприклад, вторинне попередження і пригнічення розвитку кардіоваскулярних станів, таких як інфаркт міокарда і т.і.) згаданих вище різних захворювань.

В той час як суб'єкт введення сполуки представленого винаходу спеціально не обмежується, переважним є ссавець (наприклад, миші, щури, хом'ячки, кролі, кішки, собаки, велика рогата худоба, вівці, мавпи, люди і т.і.).

Хоча доза сполуки представленого винаходу змінюється в залежності від суб'єкта якому вона вводиться, шляху введення, цільового захворювання, симптому і їм подібного, наприклад, у випадку перорального введення дорослим пацієнтам хворим на діабет, вона загалом становить приблизно 0,01 - 100 мг/кг ваги тіла, переважно 0,05 - 30 мг/кг ваги тіла, більш переважно 0,1 - 10 мг/кг ваги тіла для одиничної дози, яку бажано вводити 1 - 3 рази на день.

З ціллю підсилення дії сполуки представленого винаходу або зменшення дози сполуки і т.і., сполука може бути використана в комбінації з медикаментами, такими як терапевтичний агент для діабету, терапевтичні агенти для діабетичних ускладнень, терапевтичні агенти для гіперліпідемії, антигіпертензивні агенти, агенти для лікування ожиріння, діуретики, антитромботичні агенти і т.і. (тут далі згадуються як супутній лікарський засіб). Час введення сполуки представленого винаходу і супутнього лікарського засобу не обмежується і вони можуть бути введенні суб'єкту одночасно або незалежно один від одного. Крім того, сполука представленого винаходу і супутній лікарський засіб можуть бути введенні як рецептури двох видів, що містять відповідні активні інгредієнти або одна рецептура, що містить обидва активні інгредієнти.

Доза супутнього лікарського засобу може бути відповідним чином визначена базуючись на клінічно використовуваних дозі. Крім того, співвідношення сполуки представленого винаходу і супутнього лікарського засобу може бути відповідним чином визначено відповідно до суб'єкта введення, шляху введення, цільового захворювання, стану, комбінації і т.і.. Наприклад, коли суб'єктом для введення є людина, супутній лікарський засіб може бути використаний в кількості 0,01 - 100 масових частин на 1 масову частину сполуки представленого винаходу.

Прикладами терапевтичного агента для діабету є рецептури інсуліну [наприклад, рецептури тваринного інсуліну екстраговані з підшлункової залози великої рогатої худоби і свиней; рецептури інсуліну людини генетично синтезованого використовуючи *Escherichia coli* або дріжджі; цинкінсулін; протамінцинкінсулін; фрагмент або похідне інсуліну (наприклад, INS-1, і т.і.), рецептура перорального інсуліну], сенсibilізатори інсуліну (наприклад, піоглітазон або його сіль (переважно гідрохлорид), TAK-379, розиглітазон або його сіль (переважно малеат), тезаглітазар, рагаглітазар, мураглітазар, едаглітазон, метаглідазен, наведглітазар, AMG-131, THR-0921), інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази (наприклад, воглібоз, акарбоза, міглітол, еміглітат), бігуаніди (наприклад, фенформін, метформін, буформін або їх солі (наприклад, гідрохлорид, фумарат, сукцинат)), агенти, що підсилюють секретування інсуліну [сульфонілсечовина (наприклад, толбутамід, глібенкламід, гліклазид, хлорпропамід, толазамід, ацетогексамід, гліклопірамід, глімепірид, гліпізид, глібузол), репаглінід, сенаглінід, натеглід, мітіглінід або його гідрат кальцієвої солі], інгібітори дипептидилпептидази IV (наприклад, алогліптин, відагліптин, ситагліптин, саксагліптин, T-6666, TS-021),  $\beta$ 3 агоніст (наприклад, AJ-9677), агоністи GPR40, агоністи GLP-1 рецептора [наприклад, GLP-1, GLP-1MR, NN-2211, AC-2993, (ексендин-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>, CJC-1131], агоністи амліну (наприклад, прамлінтид), інгібітори фосфотирозинфосфатази (наприклад, ванадат натрію), інгібітори гліюконеогенезу (наприклад, інгібітор гліюгенфосфорилази, інгібітор гліюкоза-6-фосфатази, антагоніст гліюкагону), інгібітори SGLT (співтранспортер натрій-гліюкоза) (наприклад, T-1095), інгібітори 11 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази (наприклад, BVT-3498), адипонектин або його агоніст, IKK інгібітор (наприклад, AS-2868), агенти для покращення резистентності до лептину, агоністи рецептора соматостатину, активатори гліюкінази (наприклад, Ro-28-1675), GIP (Гліюкозо-залежний інсулінотропний пептид) і їм подібні.

Прикладами терапевтичних агентів для лікування діабетичних ускладнень є інгібітори альдозоредуктази (наприклад, толрестат, епалрестат, зенарестат, зополрестат, міналрестат, фідарестат, CT-112), нейротрофічний фактори і агенти, що збільшують їх рівні (наприклад, NGF, NT-3, BDNF, промотори продукування-секретування нейротрофіну описані в WO01/14372 (наприклад, 4-(4-хлорфеніл)-2-(2-метил-1-імідазоліл)-5-[3-(2-метилфеноксі)пропіл]оксазол)), TAK-583, промотор регенерації нерву (наприклад, Y-128), PKC інгібітор (наприклад, рибоксистаурин мезилат), AGE інгібітор (наприклад, ALT946, пімагедин, піратоксантин, N-фенацилтіазолію бромід (ALT766), ALT-711, EXO-226, піридорин, піридоксамін), поглиначи реактивного кисню (наприклад, ліпоєва кислота), церебральні вазодилатори (наприклад, тіаприд, мексилетин), агоністи рецептора соматостатину (наприклад, BIM23190) і інгібітори апоптозу сигнарегулюючої кінази-1 (ASK-1) і т.і..

Прикладами антигіперліпемічних агентів є статини (наприклад, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин, пітавастатин і їх солі (наприклад, натрієва сіль, кальцієва сіль)), інгібітори скваленсинтази (наприклад, лапаквістату ацетат або його сіль), фібрати (наприклад, безафібрат, клофібрат, симфібрат, клінофібрат), ACAT інгібітор (наприклад, авасиміб, ефлуциміб), аніонобмінні смоли (наприклад, холестирамін), пробукол, лікарський засіб на основі нікотинової кислоти (наприклад, нікомол, ніцеритрол), етилайкозапентат, фітостероли (наприклад, соєвий стерол, гама-орізанол ( $\gamma$ -опризанол) і їм подібні.

Прикладами антигіпертензивного агента є інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (наприклад, каптоприл, еналаприл, делаприл), антагоніст рецептора ангіотензину II (наприклад, кандесартан, цилексетил, лозартан, епрозартан, валсартан, телмісартан, ірбесартан, тасосаратан, 1-[[2'-(2,5-дигідро-5-оксо-4H-1,2,4-оксадіазол-3-іл)біфеніл-4-іл]метил]-2-етокси-1H-бензімідазол-7-карбонова кислота, TAK-491), блокатори кальцієвого каналу (наприклад, манідипін, ніфедипін, амлодипін, ефенідипін, нікардипін), відкривачи калієвих каналів (наприклад, левкромакалін, L-27152, AL 0671, NIP-121), Клонідин і їм подібні.

Прикладами агентів для лікування ожиріння є агенти для лікування ожиріння, що діють на центральну нервову систему (наприклад, дексфенфлурамін, фенфлурамін, фентермін, сібутрамін, амфепрамон, дексамфетамін, мазіндол, фенілпропаноламін, клобензорекс; антагоністи рецептора MCH (наприклад, SB-568849; SNAP-7941; сполуки описані в WO01/82925 і WO01/87834); антагоністи нейропептиду Y (наприклад, CP-422935); антагоністи канабіноїдного рецептора (наприклад, SR-141716, SR-147778); антагоністи греліну; інгібітори 11 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази (наприклад, BVT-3498)), інгібітори панкреатичної ліпази (наприклад, орлістат, цетилистат),  $\beta$ 3 агоніст (наприклад, AJ-9677, AZ40140), пептидні агенти, що знижують апетит (наприклад, лептин, CNTF (Ресничний нейротропічний фактор)), агоністи холецистокініну (наприклад, лінтитрипт, FPL-15849), уповільнювач харчування (наприклад, P-57) і їм подібні.

Прикладами діуретиків є похідні ксантину (наприклад, саліцилат натрій теобромін, саліцилат кальцій теобромін), рацептури тіазиду (наприклад, етіазид, циклопентіазид, трихлорметіазид, гідрохлортіазид, гідрофлуметіазид, бензилгідрохлортіазид, пенфлутіазид, політіазид, метиклотіазид), рацептури антиальдостерону (наприклад, спіронолактон, тріамтерен), інгібітори карбонатдегідратази (наприклад, ацетазоламід), рацептури хлорбензолсульфонамідів (наприклад, хлорталідон, мефрузид, індапамід), азосемід, ізосорбід, етакринова кислота, піретанід, буметанід, фуросемід і їм подібні.

Прикладами антитромбічних агентів є гепарин (наприклад, натрій гепарин, кальцій гепарин, натрій дальтепарин), варфарин (наприклад, калій варфарин), антитромбінові лікарські засоби (наприклад, арагатробан, дабігатран), тромболітичні агенти (наприклад, урокіназа, тизокіназа, альтеплаза, натепаза, монтепаза, памітепаза), інгібітор агрегації тромбоцитів (наприклад, гідрохлорид тиклопідину, цилостазол), етил айкозапентат, натрій берапрост, гідрохлорид сарпогрелату, E5555, SHC 530348, празугрель), інгібітор FXa (наприклад, TAK-442, ривароксабан, апіксабан, DU-176b, YM150) і їм подібні.

Згаданий вище супровідний лікарський засіб може бути комбінацією двох або декількох їх видів, що об'єднані в прийнятному співвідношенні.

Способи одержання сполуки представленого винаходу розкриті далі.

Сполуку представленого винаходу можна одержати згідно з методикою відомою по суті, наприклад, способами описаними детально далі або способом аналогічним йому.

В наступних способах одержання, вихідні сполуки можуть бути у формі солей, і прикладами таких солей є солі подібні до солей сполуки (I) і сполуки (IA).

Сполука одержана на кожній стадії наступних формул може бути використана для наступної реакції безпосередньо у формі реакційної суміші або неочищеного продукту, або може бути виділена і очищена відомими способами розділення і очистки, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, перенос фази, хроматографія і т.і. і використана в наступній реакції.

Коли сполуки наступних формул є комерційно доступними, такі комерційно доступні продукти можуть використовуватись безпосередньо.

В кожній з наступних реакцій, коли вихідна сполука має аміногрупу, карбоксигрупу або гідроксигрупу, як а замісник, така група може бути захищеною захисною групою зазвичай використовуюною в хімії пептидів і т.і.. В цьому випадку, захисну групу видаляють, якщо необхідно, після реакції одержуючи цільову сполуку.

Прикладами аміно-захисної групи є формільна група, C<sub>1-6</sub> алкіл-карбонільна група, C<sub>1-6</sub> алкокси-карбонільна група, бензоїльна група, C<sub>7-10</sub> аралкіл-карбонільна група (наприклад, бензилкарбоніл), C<sub>7-14</sub> аралкілокси-карбонільна група (наприклад, бензилоксикарбоніл, 9-флуоренілметоксикарбоніл), тритильна група, фталоїльна група, N,N-диметиламінометиленова група, заміщена силільна група (наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, диметилфенілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдіетилсиліл), C<sub>2-6</sub> алкенільна група (наприклад, 1-аліл) і т.і.. Ці групи є необов'язково заміщеними 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи і нітрогрупи.

Прикладами карбокси-захисної групи є C<sub>1-6</sub> алкільна група, C<sub>7-11</sub> аралкільна група (наприклад, бензил), фенільна група, тритильна група, заміщена силільна група (наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, диметилфенілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдіетилсиліл), C<sub>2-6</sub> алкенільна група (наприклад, 1-аліл) і т.і..

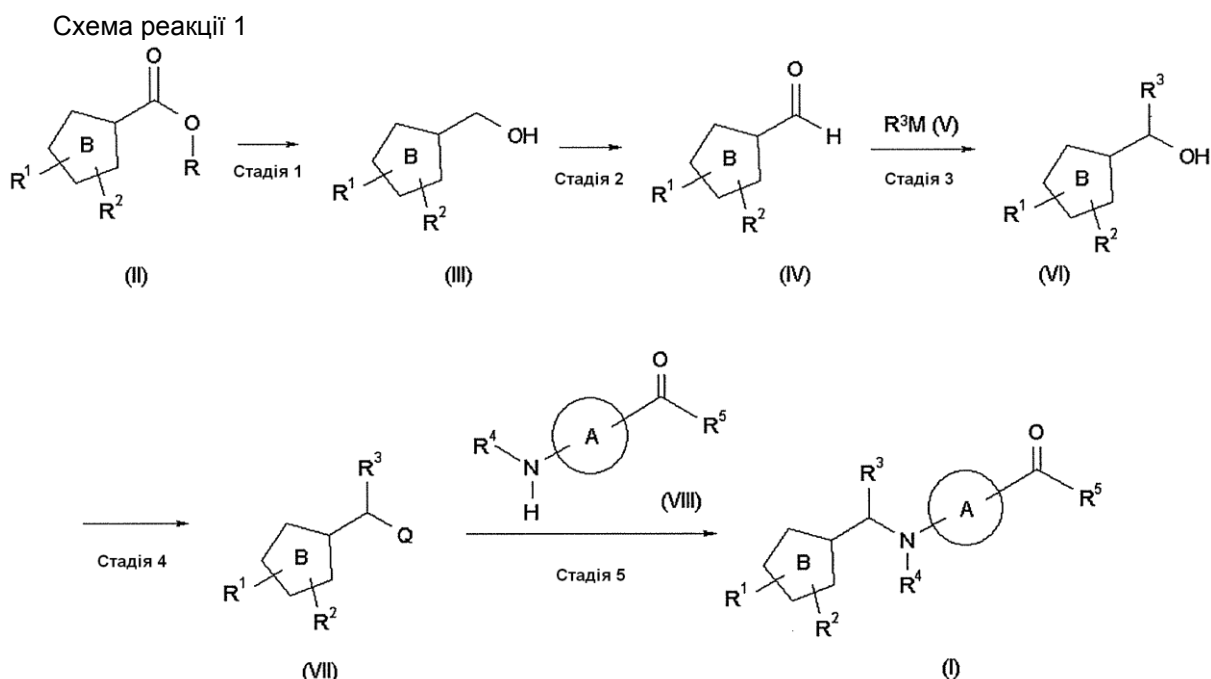
Прикладами гідрокси-захисної групи є C<sub>1-6</sub> алкільна група, фенільна група, тритильна група, C<sub>7-10</sub> аралкільна група (наприклад, бензил), формільна група, C<sub>1-6</sub> алкіл-карбонільна група, бензоїльна група, C<sub>7-10</sub> аралкіл-карбонільна група (наприклад, бензилкарбоніл), 2-тетрагідропіранільна група, 2-тетрагідрофуранільна група, заміщена силільна група (наприклад, триметилсиліл, триетилсиліл, диметилфенілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдіетилсиліл), C<sub>2-6</sub> алкенільна група (наприклад, 1-аліл) і т.і.. Ці групи є необов'язково заміщеними 1 - 3 замісниками, що вибирають з атома галогену, C<sub>1-6</sub> алкільної групи, C<sub>1-6</sub> алкоксигрупи і нітрогрупи.

Згадана вище захисна група може бути видалена згідно з методикою відомою по суті, наприклад, способом описаним в Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980) і т.і.. Специфічно, спосіб з використанням кислоти, основи, ультрафіолетового випромінювання, гідразину, фенілгідразину, натрій N-метилдитіокарбамату, фториду тетрабутиламонію, ацетату паладію, триалкілсилілгалогену (наприклад, триметилсилілйодид, триметилсилілбромід і т.і.) і т.і., відновлення і т.і..

В кожній з наступних реакцій, також може здійснюватись введення замісника і реакція перетворення функціональної групи з використанням способу відомого по суті виходячи із вихідного матеріалу, проміжної сполуки і/або одержаного продукту.

Приклади реакції перетворення замісника є способи відомі по суті, наприклад, перетворення на карбокси гідролізом естеру, перетворення на карбомойл амідуванням карбокси, перетворення на гідроксиметил відновленням карбокси, перетворення на спирт шляхом відновлення або алкілювання карбонілу, відновне амінування карбонілу, оксимування карбонілу, ацилювання, уреювання, сульфонілювання або алкілювання аміно, заміщення і амінування активного галогену аміном, амінування нітро відновленням, алкілювання гідрокси, заміщення і амінування гідрокси; алкілювання кільцевого атома азоту азотвмісного гетероциклу, введення замісника реакцією конденсації (наприклад, реакція конденсації арилу); заміщення галогену аміном, гідрокси або тіо; і т.і..

Сполуку (I) можна одержати, наприклад, за способом показаним на наступній Схемі реакції 1.



де R є C<sub>1-6</sub> алкільна група (наприклад, метил, етил, н-гексил); Q є група, що відходить, (наприклад, метансульфонілоксигрупа, п-толуолсульфонілоксигрупа, атом галогену (наприклад, хлор, бром)); R<sup>3</sup>M є органометалічна сполука (буде згадана далі), і інші символи є такими як визначено вище.

стадія 1

Сполуку (III) можна одержати піддаючи вихідну сполуку (II) реакції відновлення. Цю реакцію відновлення проводять використовуючи відновлювальний агент і згідно із звичайною методикою.

Прикладами відновлювального агента є гідриди металів, такі як біс(2-метоксиетокси)алюмогідриднатрію, діізобутилалюмогідрид (DIBALH) і т.і.; комплексні гідриди металів, такі як боргідрид натрію, ціаноборгідрид натрію, алюмогідрид літію, алюмогідрид натрію і т.і. і т.і..

Кількість використовуваного відновлювального агента загалом становить 1 - 20 моль на 1 моль сполуки (II).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, наприклад, можна згадати спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, бутанол, ізобутанол, трет-бутанол і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, трихлоретилен і т.і.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен і т.і.; аліфатичні вуглеводні, такі як гексан, гептан і т.і.; етери, такі як діетиловий етер, діізопропіловий етер, трет-бутилметиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксietан і т.і.; мінеральні кислоти, такі як хлорводнева кислота, сірчана кислота і т.і.; органічні кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова

кислота, трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота і т.і.; вода; і т.і. . Можуть бути використані два і більше видів цих розчинників у вигляді суміші з придатним співвідношенням.

Час реакції загалом становить 10 хв - 48 г, переважно 15 хв - 24 г.

Температура реакції загалом становить -100 °С - 150 °С, переважно -20 °С - 100 °С.

- 5 Сполука (II) використовується як вихідний матеріал може бути синтезована згідно з методикою відомою по суті, наприклад, спосіб синтезу описаний в WO2007/89031, EP94154, WO2003/99793 або EP1176140, або способом аналогічним йому.

стадія 2

- 10 Сполуку (IV) можна одержати піддаючи сполуку (III) реакції окислення. Реакцію окислення проводять використовуючи окисник і згідно із звичайною методикою.

Прикладами окисника є активний діоксид марганцю, хлорхромат піридинію (PCC), дихромат піридинію (PDC), періодинан Десса-Мартіна, диметилсульфоксид-ангідрид кислоти (наприклад, оцтовий ангідрид, трифтороцтовий ангідрид), диметилсульфоксид-тіонілхлорид, диметилсульфоксид-сульфурилхлорид, диметилсульфоксид-оксалілхлорид,

- 15 диметилсульфоксид-хлор і диметилсульфоксид-дициклогексилкарбодіімід (DCC) в присутності кислоти (наприклад, фосфорна кислота, трифтороцтова кислота, дихлороцтова кислота) і т.і..

Кількість використовуваного окисника загалом становить 1 - 20 моль на 1 моль сполуки (III).

- Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, наприклад, можна згадати етери, такі як діетиловий етер, діізопропіловий етер, дифеніловий етер, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксиетан і т.і.; кетони, такі як ацетон, метилетилкетон і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, трихлоретилен і т.і.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і т.і.; насичені вуглеводні, такі як циклогексан, гексан і т.і.; аміді, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, гексаметилфосфорамід і т.і.; мінеральні кислоти, такі як хлорводнева кислота, сірчана кислота і т.і.; органічні кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота і т.і.; вода; і т.і.. Можуть бути використані два і більше видів цих розчинників у вигляді суміші з придатним співвідношенням.

Час реакції загалом становить 10 хв - 48 г, переважно 15 хв - 24 г.

- 30 Температура реакції загалом становить -100 °С - 150 °С, переважно -20 °С - 100 °С.

стадія 3

Сполуку (VI) можна одержати реакцією сполуки (IV) з органометалевою сполукою (V).

- Цю реакцію проводять в розчиннику інертному до реакції. Такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, наприклад, можна згадати етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан і т.і.; аліфатичні вуглеводні, такі як гексан, гептан і т.і.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен і т.і.; і т.і.. ці розчинники можуть бути використані у вигляді суміші з прийнятим співвідношенням.

- Прикладами органометалевої сполуки (V) є реагент Грін'яра (наприклад, сполука представлена формулою:  $R^3MgBr$ ), органолітієвий реагент (наприклад, сполука представлена формулою:  $R^3Li$ ), органоміцнковий реагент (наприклад, сполука представлена формулою:  $(R^3)_2Zn$ ), де  $R^3$  є таким як визначено вище) і т.і.. Таку сполуку можна одержати згідно з методикою відомою по суті, наприклад, способом описаним "Jikken Kagaku Kouza (The Chemical Society of Japan ed.), 4th Edition, vol. 25, Synthesis by Органометалевого реагенту" pp. 9-449, Maruzen Press 1992, або способом аналогічним йому.

- 45 Кількість використовуваної органометалевої сполуки (V) загалом становить приблизно 1 - 10 моль, переважно приблизно 1 - 2 моль, на 1 моль сполуки (IV).

Температура реакції загалом становить -80 °С - 100 °С, переважно -20 °С - 50 °С.

Час реакції загалом становить 0,5 - 20 г.

стадія 4

- 50 Сполуку (VII) можна одержати перетворенням гідроксигрупи сполуки (VI) групу, що відходить.

Таке перетворення на групу, що відходить, проводять згідно із звичайною методикою, наприклад, реакцією з метансульфонілхлоридом в присутності прийнятної основи, або реакцією з тіонілхлоридом.

- 55 Прикладами використовуваної основи для цієї реакції є N,N-діізопропілетиламін (DIEA), триетиламін (TEA), піридин, N,N-диметиламілін і т.і..

Кількість використовуваного метансульфонілхлориду або тіонілхлориду загалом становить приблизно 1 - 50 моль, переважно приблизно 1 - 10 моль, на 1 моль сполуки (VI).

- 60 Кількість використовуваної основи загалом становить приблизно 1 - 50 моль, переважно приблизно 1 - 10 моль, на 1 моль сполуки (VI).

Цю реакцію проводять в розчиннику інертному до реакції. Такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, наприклад, можна згадати етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ, дихлорметан і т.і.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен і т.і.; і т.і.. Ці розчинники можуть бути використані у вигляді суміші з прийнятним співвідношенням.

Температура реакції загалом становить -50 - 150 °C, переважно -10 - 100 °C.

Час реакції загалом становить 0,5 - 20 г.

стадія 5

Сполуку (I) можна одержати реакцією сполуки (VII) із сполукою (VIII) (наприклад, етил 3-(((4-амінофеніл)карбоніл)аміно)пропаноат) в присутності основи. Коли необхідно, естерну групу одержаного адукту можна гідролізувати.

Прикладами використовуваної основи для цієї реакції є гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію і т.і.; гідроксиди лужноземельних металів, такі як гідроксид магнію, гідроксид кальцію і т.і.; карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію і т.і.; гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і т.і.; алкоксиди лужних металів, що мають 1 - 6 атомів вуглецю, такі як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид калію і т.і.; гідриди металів, такі як гідрид натрію, гідрид калію, гідрид кальцію і т.і. і т.і..

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, спирти, такі як метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол і т.і.; етери, такі як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий етер, диметоксиетан, трет-бутилметиловий етер, діізопропіловий етер, диметиловий етер етиленгліколю і т.і.; естери, такі як етилформіат, етилацетат, н-бутилацетат і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, трихлоретилен і т.і.; вуглеводні, такі як н-гексан, бензол, толуол і т.і.; аміди, такі як формамід, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і т.і.; нітрили, такі як ацетонітрил, пропіонітрил і т.і.; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид і т.і.; сульфолан; гексаметилфосфорамід; і т.і.. Можуть бути використані два і більше видів цих розчинників у вигляді суміші з придатним співвідношенням.

В цій реакції, до сполуки (VII) як промотор реакції може бути додано 1 еквіваленту до великого надлишку (переважно 1 – 10 еквівалентів) йодиду лужного металу, такого як йодид натрію і т.і..

Кількість використовуваної сполуки (VIII) загалом становить приблизно 1 - 10 моль, переважно приблизно 1 - 2 моль, на 1 моль сполуки (VII).

Кількість використовуваної основи загалом становить 1 - 10 молярних еквівалентів, переважно 1 - 5 молярних еквівалентів, на 1 моль сполуки (VII).

Температура реакції загалом становить -30 - 200 °C, переважно 0 - 150 °C.

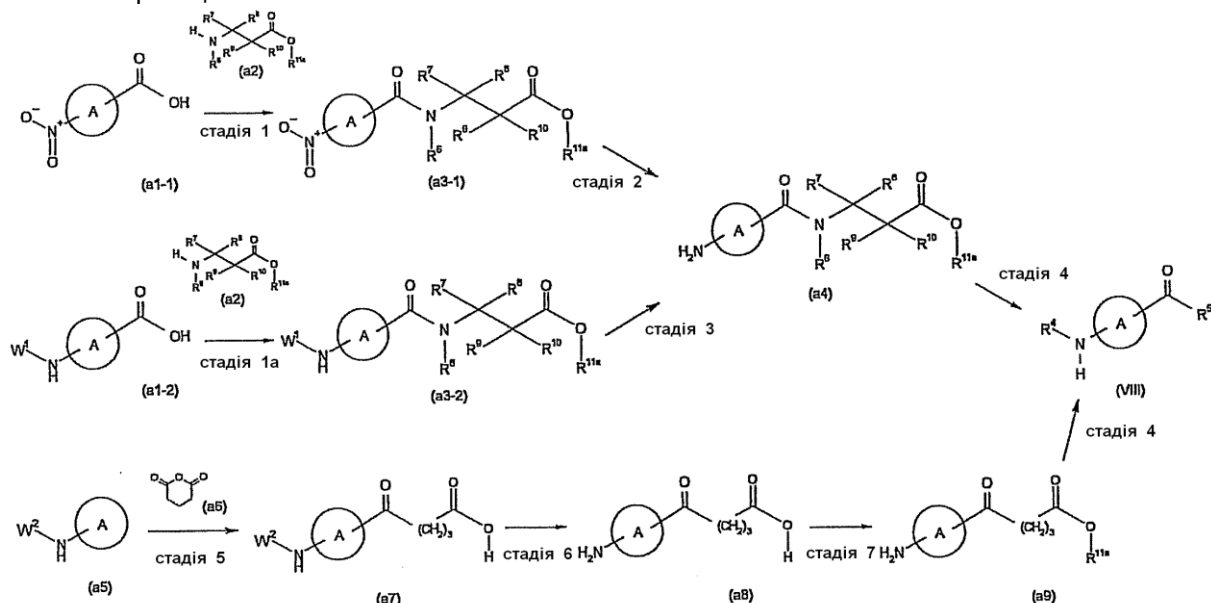
Час реакції загалом становить 0,5 - 20 г.

Естерна група може бути гідролізована згідно з методикою відомою по суті, наприклад, способом описаним Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience (1999) або способом аналогічним йому.

Способи одержання вихідних сполук і їх реактивних похідних використовуваних для згаданих вище способів приводяться далі.

Сполуку (VIII) можна одержати згідно з, наприклад, наступною Схемою реакції 2.

## Схема реакції 2



де  $W^1$  і  $W^2$  кожен є незалежно амінозахисна група,  $R^{11a}$  є  $C_{1-6}$  алкільна група, і інші символи є такими як визначено вище.

## стадія 1

В цій реакції, сполуку (a1-1) конденсують з сполукою (a2) одержуючи сполуку (a3-1).

Реакцію конденсації проводять згідно із звичайною методикою, наприклад, загальновідомим способом конденсації пептиду. Прикладами способу є безпосередня конденсація сполуки (a1-1) і сполуки (a2) використовуючи конденсувальний агент, спосіб, що включає реакцію реактивного похідного сполуки (a1-1) з сполукою (a2) і т.і..

Прикладами конденсувального агента є карбодіімідні конденсувальні реагенти, такі як дициклогексилкарбодіімід (DCC), діізопропілкарбодіімід (DIPC), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід (EDC), їх гідрохлорид і т.і.; конденсувальні реагенти на основі фосфорної кислоти, такі як діетил ціанофосфат, дифенілфосфорилазид і т.і.; карбонілдіімідазол, 2-хлор-1,3-диметилімідазолію тетрафторборат, 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU) і т.і..

Прикладами розчинника використовуваного для реакції конденсації є аміді, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідін і т.і.; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ, дихлорметан і т.і.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і т.і.; етери, такі як тетрагідрофуран, діоксан, діетиловий етер, диметоксиетан і т.і.; естери, такі як метилацетат, етилацетат і т.і.; нітрили, такі як ацетонітрил, пропіонітрил і т.і.; вода; і т.і.. Ці розчинники можуть бути використані у вигляді суміші з прийнятним співвідношенням.

Кількість використовуваної сполуки (a2) загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 3 моль, на 1 моль сполуки (a1-1).

Кількість використовуваного конденсувального агента загалом становить 0,1 - 10 моль, переважно 0,3 - 3 моль, на 1 моль сполуки (a1-1).

Коли карбодіімідний конденсувальний реагент використовується як конденсувальний агент, ефективність реакції може бути покращена використовуючи придатний промотор конденсації (наприклад, 1-гідрокси-7-азабензотриазол, 1-гідроксибензотриазол, N-гідроксисукцинімід, N-гідроксифталімід), якщо необхідно.

Коли HATU або реагент на основі фосфорної кислоти використовується як конденсувальний агент, ефективність реакції може бути покращена використовуючи органічну амінооснову, таку як триетиламін, N,N-діізопропілетиламін і т.і..

Кількість використовуваного промотору конденсації або органічної амінооснови загалом становить 0,1 - 10 моль, переважно 0,3 - 3 моль, на 1 моль сполуки (a1-1), відповідно.

Температура реакції загалом становить -30 - 120 °C, переважно -10 - 100 °C.

Час реакції загалом становить 0,5 - 60 г.

Прикладами реактивного похідного сполуки (a1-1) є галоїд кислоти (наприклад, хлорид кислоти, бромід кислоти), імідазолід, змішаний ангідрид кислот (наприклад, ангідрид з метилкарбонатом, етилкарбонатом або ізобутилкарбонатом) і т.і..

Наприклад, коли використовується галоїд кислоти, реакцію загалом проводять в присутності  
5 основи, і в розчиннику, що не має шкідливого впливу на реакцію.

Прикладами основи є аміни, такі як триетиламін, піридин, N-метилморфолін, N,N-диметиланілін, 4-диметиламінопіридин і т.і.; солі лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідрокарбонат натрію, карбонат натрію, карбонат калію і т.і.; і т.і..

10 Прикладами розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію є амід, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідін і т.і.; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ, дихлорметан і т.і.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і т.і.; етери, такі як тетрагідрофуран, діоксан, діетиловий етер, диметоксиетан і т.і.; естери, такі як метилацетат, етилацетат і т.і.; нітрили, такі  
15 як ацетонітрил, пропіонітрил і т.і.; вода; і т.і.. Ці розчинники можуть бути використані у вигляді суміші з прийнятним співвідношенням.

Коли згаданий вище амід використовується як розчинник, реакцію також може проводитись у відсутності основи.

20 Кількість використовуваної сполуки (a2) загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль галоїду кислоти сполуки (a1-1).

Кількість використовуваної основи загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль галоїд кислоти сполуки (a1-1).

Температура реакції загалом становить -30 °C - 120 °C, переважно -10 - 100 °C.

Час реакції загалом становить 0,5 - 30 г.

25 Коли використовується змішаний ангідрид кислот, сполука (a1-1) реагує з хлоркарбонатом (наприклад, метилхлоркарбонат, етилхлоркарбонат, ізобутилхлоркарбонат) в присутності основи і потім реагує з сполукою (a2).

Прикладами використовуваної основи для цієї реакції є згадані вище основи, і їх прикладами є основи використовувані для реакції галоїду кислоти сполуки (a1-1) з сполукою (a2) і т.і..

30 Кількість використовуваної сполуки (a2) загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (a1-1).

Кількість використовуваного хлоркарбонату загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (a1-1).

35 Кількість використовуваної основи загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 3 моль, на 1 моль сполуки (a1-1).

Температура реакції загалом становить -30 °C - 120 °C, переважно -10 - 100 °C.

Час реакції загалом становить 0,5 - 20 г.

Коли використовується імідазолід, сполука (a1-1) реагує з, наприклад, N,N'-карбонілдіімідазолом (CDI), даючи відповідний імідазолід, який потім реагує з сполукою (a2).

40 Кількість використовуваної сполуки (a2) загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (a1-1).

Кількість використовуваного N,N'-карбонілдіімідазолу (CDI) загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (a1-1).

Температура реакції загалом становить -30 °C - 120 °C, переважно -10 - 100 °C.

45 Час реакції загалом становить 0,5 - 20 г.

Як сполука (a1-1) і сполука (a2), доступними є комерційно доступні продукти, або можна одержати використовуючи комерційно доступну сполуку згідно з методикою відомою по суті або способом аналогічним йому.

стадія 1a

50 Сполуку (a3-2) можна одержати таким же самим чином як на стадії 1 і використовуючи сполуку (a1-2) і сполуку (a2).

Як сполука (a1-2) може бути використаний комерційно доступний продукт або можна одержати використовуючи комерційно доступну сполуку згідно з методикою відомою по суті або способом аналогічним йому.

55 стадія 2

Сполуку (a4) можна одержати піддаючи сполуку (a3-1) реакції відновлення в присутності металевого каталізатора і джерела водню. Таку реакцію відновлення проводять згідно із звичайною методикою в розчиннику, що не має шкідливого впливу на реакцію.

Прикладами використовуюваного металевого каталізатора для цієї реакції є паладій-вугілля, чорний паладій, хлорид паладію, оксид платини, платина чорна, платина-паладій, нікель Ренея, кобальт Ренея і т.і..

5 Прикладами джерела водню є водень, мурашина кислота, сіль формаїду, сіль фосфіну, гідразин і т.і..

Прикладами розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію є метанол, тетрагідрофуран, N,N-диметилацетамід і т.і..

Кількість використовуюваного металевого каталізатора загалом становить 0,001 - 1000 моль, переважно 0,01 - 100 моль, на 1 моль сполуки (а3-1).

10 Температура реакції загалом становить -70 - 150 °C, переважно -20 - 100 °C.

Час реакції загалом становить 0,1 - 100 г, переважно 0,1 - 40 г.

Цю реакцію також можна проводити в присутності відновлювального агента в розчиннику, що не має шкідливого впливу на реакцію.

15 Прикладами відновлювального агента є оксид заліза, цинку, олова і т.і., і сполуку (а4) можна одержати реакцією описаною в "Jikken Kagaku Kouza (The Chemical Society of Japan ed.), 4th Edition, vol. 20, Organic Synthesis II Alcohol and Amine" pp. 279-280, Maruzen Press 1992, або способом аналогічним йому.

стадія 3

20 Сполуку (а4) можна одержати видаляючи захисну групу ( $W^1$ ) з сполуки (а3-2) способом відомим по суті, наприклад, способом описаним Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience (1999) або способом аналогічним йому.

стадія 4

Сполуку (VIII) можна одержати піддаючи сполуку (а4) або сполуку (а9) реакції відновного амінування.

25 Реакцію відновного амінування проводять способом відомим по суті, наприклад, способом описаним "Jikken Kagaku Kouza (The Chemical Society of Japan ed.), 4th Edition, vol. 20. Organic Synthesis II Alcohol and Amine" pp. 300-302, Maruzen Press 1992; способом описаним Reductions in Organic Chemistry Second Edition, American Chemical Society (1996), pp. 187-189; або способом аналогічним йому.

30 стадія 5

Сполука (а7) може бути синтезована реакцією Фріделя-Крафтса використовуючи сполуку (а5) і глутаровий ангідрид (а6) і за способом синтезу описаним в, наприклад, WO2004/45616, або способом аналогічним йому.

стадія 6

35 Сполуку (а8) можна одержати видаляючи захисну групу з сполуки (а7) способом відомим по суті, наприклад, способом описаним Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience (1999) або способом аналогічним йому.

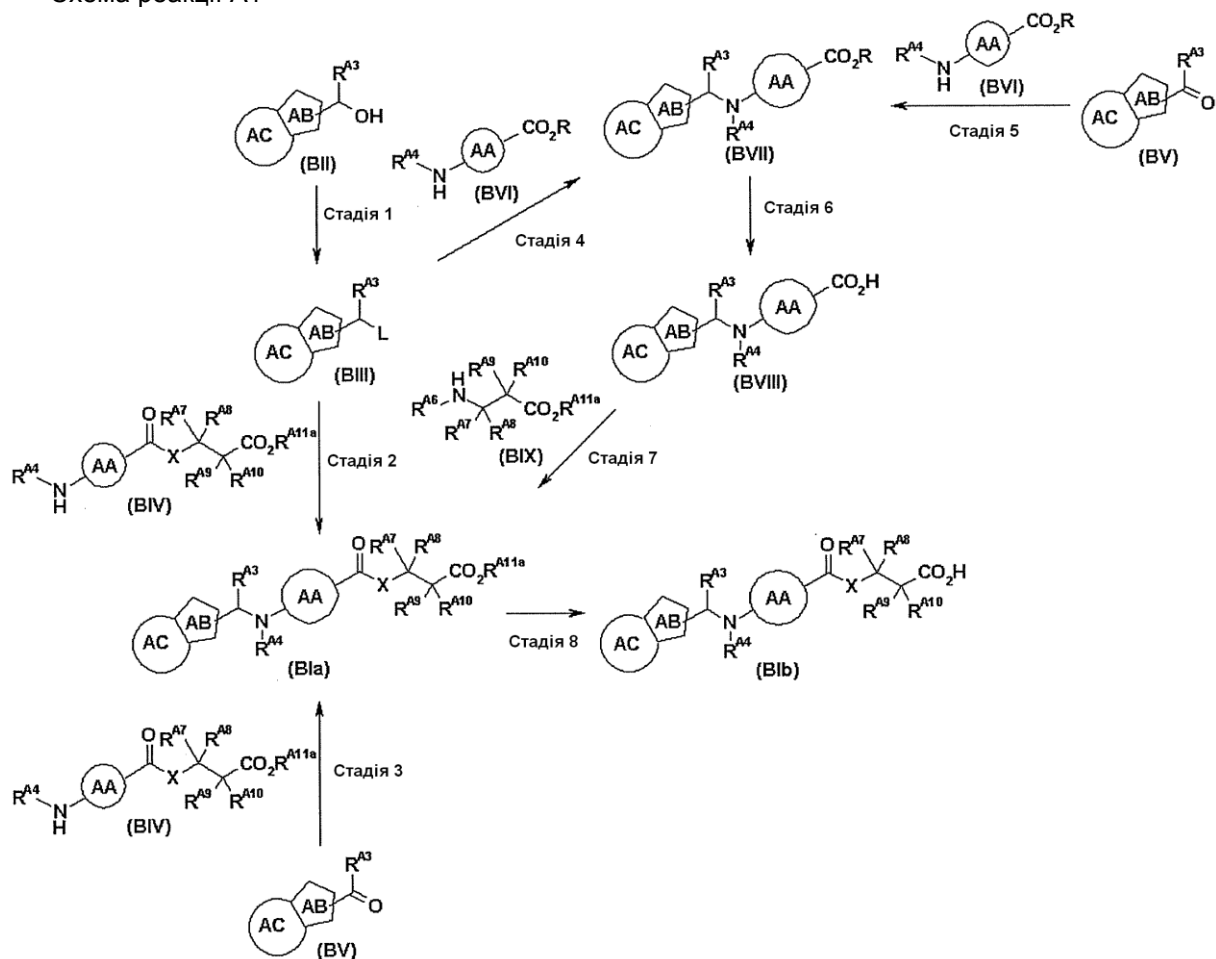
стадія 7

40 Сполуку (а9) можна одержати естерифікацією сполуки (а8) способом відомим по суті, наприклад, способом описаним Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience (1999) або способом аналогічним йому.

Сполуку (IA) можна одержати, наприклад, за способом показаним в наступній Схемі реакції A1.

45 В наступній Схемі реакції A1, сполукою (BIa) є сполука (IA), де  $R^{A11}$  є  $C_{1-6}$  алкільна група, і сполукою (BIb) є сполука (IA), де  $R^{A11}$  є атом водню.

## Схема реакції A1



де X є CH<sub>2</sub> або NR<sup>A6</sup>, R<sup>A11a</sup> є C<sub>1-6</sub> алкільна група, L є група, що відходить, (наприклад, метансульфонілоксигрупа, п-толуолсульфонілоксигрупа, атом галогену (наприклад, хлор, бром)), і інші символи кожен є такими як визначено вище.

## стадія 1

Сполуку (BIII) можна одержати, наприклад, перетворенням гідроксигрупи сполуки (BII) на групу, що відходить. Таке перетворення на групу, що відходить, проводять згідно із звичайною методикою, наприклад, реакцією з метансульфонілхлоридом, фосфорилхлоридом або тіонілхлоридом в присутності прийнятної основи.

Прикладами основи є N,N-діізопропілетиламін (DIEA), триетиламін (TEA), піридин, N,N-диметиланілін і т.і..

Кількість використовуваної основи загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (BII).

Кількість використовуваного метансульфонілхлориду, фосфорилхлорид або тіонілхлориду загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (BII).

Цю реакцію проводять в розчиннику інертному до реакції. Такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, наприклад, можна згадати етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ, дихлорметан і т.і.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксиден і т.і.; і т.і.. Ці розчинники можуть бути використані у вигляді суміші з прийнятим співвідношенням.

Температура реакції загалом становить -80 - 200 °C, переважно -10 - 150 °C.

Час реакції загалом становить 10 хв - 20 г, переважно 15 хв - 24 г.

Сполуку (BII) можна одержати за допомогою розкритої далі реакції.

## стадія 2

Сполуку (Bla) можна одержати, наприклад, реакцією сполуки (BIII) з сполукою (BIV) в присутності основи.

Прикладами основи є гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію і т.і.; гідроксиди лужноземельних металів, такі як гідроксид магнію, гідроксид

кальцію і т.і.; карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію і т.і.; гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і т.і.; алкоксиди лужних металів, що мають 1 - 6 атомів вуглецю, такі як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид калію і т.і.; гідриди металів, такі як гідрид натрію, гідрид калію, гідрид кальцію і т.і.; і т.і..

Кількість використовуваної основи загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (BIII).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, наприклад, можна згадати спирти, такі як метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол і т.і.; етери, такі як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий етер, диметоксиетан, трет-бутилметиловий етер, діізопропіловий етер, диметиловий етер етиленгліколю і т.і.; естери, такі як етилформіат, етилацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, трихлоретилен і т.і.; вуглеводні, такі як н-гексан, бензол, толуол і т.і.; аміді, такі як формамід, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і т.і.; нітрили, такі як ацетонітрил, пропіонітрил і т.і.; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид і т.і.; сульфолан; гексаметилфосфорамід; і т.і.. Можуть бути використані два і більше видів цих розчинників у вигляді суміші з придатним співвідношенням.

В цій реакції, як промотор реакції може бути доданий йодид лужного металу, такий як йодид натрію, йодид калію і т.і., загалом в пропорції 1 - 20 моль, переважно 1 - 10 моль, на 1 моль сполуки (BIII).

Кількість використовуваної сполуки (BIV) загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 3 моль, на 1 моль сполуки (BIII).

Температура реакції загалом становить -80 °C - 200 °C, переважно 0 °C - 150 °C.

Час реакції загалом становить 10 хв - 48 г, переважно 15 хв - 24 г.

Сполуку (BIV) можна одержати за допомогою розкритої далі реакції.

стадія 3

Сполуку (BIa) можна одержати способом відомим по суті, наприклад, способом описаним Reductions in Organic Chemistry Second Edition, American Chemical Society (1996), pp. 187-189; Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, (2000), pp. 145-146 і т.і., або способом аналогічним йому, піддаючи сполуку (BV) і сполуку (BIV) реакції відновного амінування.

Сполуку (BV) можна одержати за допомогою розкритої далі реакції.

стадія 4

Сполуку (BVII) можна одержати, наприклад, реакцією сполуки (BIII) з сполукою (BVI) в присутності основи згідно з методикою одержання сполуки (BIa) з сполуки (BIII).

Як сполука (BVI) може бути використаний комерційно доступний продукт або її можна одержати з комерційно доступної сполуки способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

стадія 5

Сполуку (BVII) можна одержати піддаючи сполуку (BV) і сполуку (BVI) реакції відновного амінування згідно з методикою одержання, наприклад, сполуки (BIa) з сполуки (BV).

стадія 6

Сполуку (BVIII) можна одержати гідролізом естеру сполуки (BVII) способом відомим по суті, наприклад, способом описаним Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience (1999) або способом аналогічним йому.

стадія 7

Сполуку (BIa) можна одержати, наприклад, конденсуванням сполуки (BVIII) і сполуки (BIX).

Реакцію конденсації проводять згідно із звичайною методикою, наприклад, загальновідомим способом конденсації пептиду. Прикладами такого способу є спосіб безпосереднього конденсації сполуки (BVIII) і сполуки (BIX) використовуючи конденсаційний агент, або спосіб, що включає взаємодію реактивного похідного сполуки (BVIII) з сполукою (BIX) і т.і..

Прикладами конденсаційного агента є карбодііміди конденсаційні реагенти, такі як дициклогексилкарбодіімід (DCC), діізопропілкарбодіімід (DIPC), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід (EDC) і їх гідрохлорид і т.і.; конденсаційні реагенти на основі фосфорної кислоти, такі як діетил ціанофосфат, дифенілфосфорилазид і т.і.; карбонілдіімідазол, 2-хлор-1,3-диметилімідазолію тетрафторборат, О-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU) і т.і..

Прикладами розчинника використовуваного для безпосередньої конденсації використовуючи конденсаційний агент є аміді, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідін і т.і.; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид і т.і.;

галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ, дихлорметан і т.і.; аліфатичні вуглеводні, такі як гексан, гептан і т.і.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і т.і.; етери, такі як тетрагідрофуран, діоксан, діетиловий етер, диметоксиетан, трет-бутилметиловий етер і т.і.; естери, такі як метилацетат, етилацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат і т.і.; нітрили, такі як ацетонітрил, пропіонітрил і т.і.; вода; і т.і.. Можуть бути використані два і більше видів цих розчинників у вигляді суміші з придатним співвідношенням.

Кількість конденсувального агента використовуюваного загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (BVIII).

Коли карбодіімідний конденсувальний реагент використовується як конденсувальний агент, ефективність реакції може бути покращена використовуючи придатний промотор конденсації (наприклад, 1-гідрокси-7-азабензотриазол, 1-гідроксибензотриазол, N-гідроксисукцинімід, N-гідроксифталімід), якщо необхідно.

Коли HATU або реагент на основі фосфорної кислоти використовується як конденсувальний агент, ефективність реакції може бути покращена використовуючи органічну амінооснову, таку як триетиламін, N,N-діізопропілетиламін і т.і..

Кількість використовуюваного промотору конденсації або органічної амінооснови загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (BVIII), відповідно.

Кількість використовуюваної сполуки (BIX) загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (BVIII).

Час реакції загалом становить 10 хв - 60 г, переважно 15 хв - 24 г.

Температура реакції загалом становить -50 - 150 °C, переважно -10 - 100 °C.

Прикладами реактивного похідного сполуки (BVIII) є галоїд кислоти (наприклад, хлорид кислоти, бромід кислоти), імідазолід, змішаний ангідрид кислот (наприклад, ангідриди з метилкарбонатом, етилкарбонатом, ізобутилкарбонатом і т.і.) і т.і..

Коли використовується галоїд кислоти, як реактивне похідне сполуки (BVIII), реакцію загалом проводять в присутності основи в розчиннику інертному до реакції.

Прикладами основи є аміни, такі як триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, N-метилморфолін, N,N-диметиланілін, 4-диметиламінопіридин і т.і.; солі лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідрокарбонат натрію, карбонат натрію, карбонат калію і т.і.; і т.і..

Кількість використовуюваної основи загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль галоїду кислоти сполуки (BVIII).

Прикладами розчинника використовуюваного для цієї реакції є аміді, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідін і т.і.; сульфоксида, такі як диметилсульфоксид і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ, дихлорметан і т.і.; аліфатичні вуглеводні, такі як гексан, гептан і т.і.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і т.і.; етери, такі як тетрагідрофуран, діоксан, діетиловий етер, диметоксиетан, трет-бутилметиловий етер і т.і.; естери, такі як метилацетат, етилацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат і т.і.; нітрили, такі як ацетонітрил, пропіонітрил і т.і.; вода; і т.і.. Ці розчинники можуть бути використані у вигляді суміші з прийнятним співвідношенням. Коли згаданий вище амід використовується як розчинник інертний до реакції, реакцію також може проводитись у відсутності основи.

Кількість використовуюваної сполуки (BIX) загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль галоїду кислоти сполуки (BVIII).

Температура реакції загалом становить -30 °C - 150 °C, переважно -10 - 100 °C.

Час реакції загалом становить 10 хв - 48 г, переважно 15 хв - 24 г.

Коли змішаний ангідрид кислот використовується як реактивне похідне сполуки (BVIII), сполука (BVIII) реагує з хлоркарбонатом (наприклад, метилхлоркарбонатом, етилхлоркарбонатом, ізобутилхлоркарбонатом) в присутності основи і потім реагує з сполукою (BIX).

Прикладами використовуюваної основи для цієї реакції є основи згадані як використовувані основи для згаданої вище реакції галоїду кислоти сполуки (BVIII) з сполукою (BIX).

Кількість використовуюваного хлоркарбонату загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (BVIII).

Кількість використовуюваної основи загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (BVIII).

Кількість використовуюваної сполуки (BIX) загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (BVIII).

Температура реакції загалом становить -30 °C - 120 °C, переважно -10 - 100 °C.

Час реакції загалом становить 10 хв - 48 г, переважно 15 хв - 24 г.

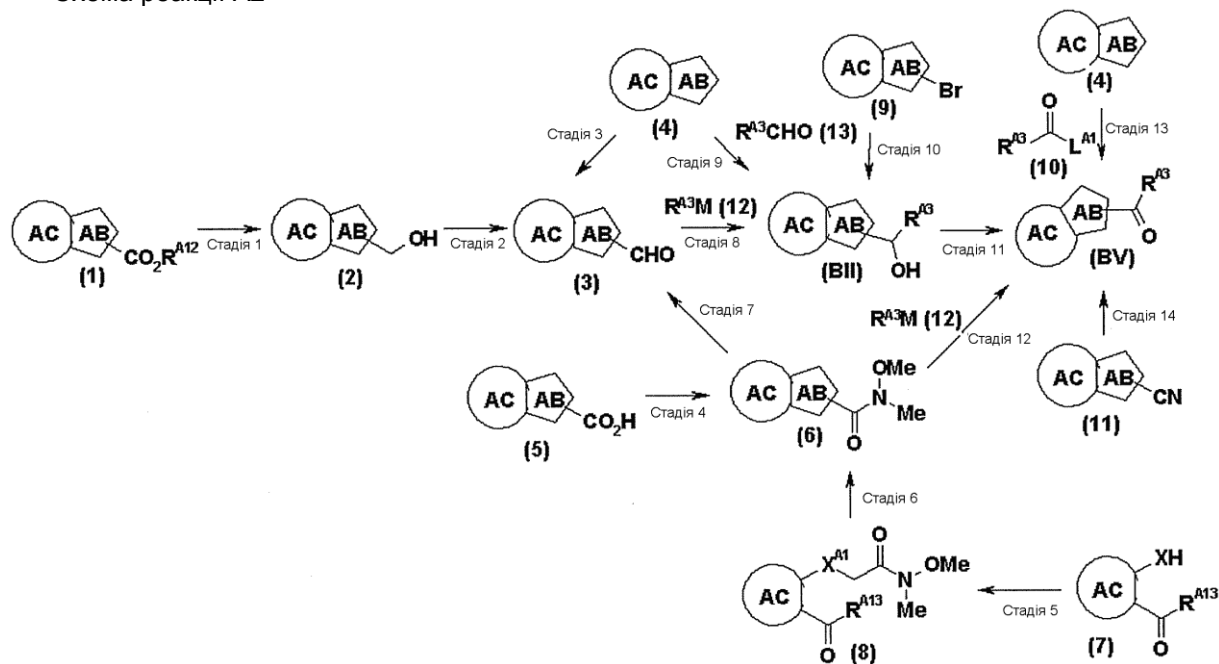
Як сполука (BIX), може бути використаний комерційно доступний продукт або її можна одержати з комерційно доступної сполуки способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

стадія 8

5 Сполуку (BIb) можна одержати, наприклад, гідролізом естеру сполуки (BIa) згідно з методикою одержання сполуки (BVIII).

Сполуку (BII) і сполуку (BV), які є вихідними сполуками Схеми реакції A1, можна одержати, наприклад, за способом показаним в наступній Схемі реакції A2.

10 Схеми реакції A2



де  $\text{X}^{\text{A}1}$  є  $\text{NR}^{\text{A}14}$ , O або S;  $\text{R}^{\text{A}12}$  є  $\text{C}_{1-6}$  алкільна група;  $\text{R}^{\text{A}13}$  і  $\text{R}^{\text{A}14}$  кожен є, незалежно, атом водню або замісник, що необов'язково має згадане вище кільце AB;  $\text{R}^{\text{A}3}\text{M}$  є органометалічна сполука (буде згадана далі);  $\text{L}^{\text{A}1}$  є група, що відходить, (наприклад, атом галогену, такий як

стадія 1

Сполуку (2) можна одержати піддаючи сполуку (1) реакції відновлення. Реакцію відновлення проводять згідно із звичайною методикою використовуючи відновлювальний агент.

20 Прикладами відновлювального агента є гідриди металів, такі як натрій біс(2-метоксиетокси)алюмогідрид, діізобутилалюмогідрид (DIBALH) і т.і.; комплексні гідриди металів, такі як боргідрид натрію, ціаноборгідрид натрію, алюмогідрид літію, алюмогідрид натрію, боргідрид кальцію і т.і.; і т.і..

25 Кількість використовуваного відновлювального агента загалом становить 1 – 20 моль, переважно 1 - 10 моль, на 1 моль сполуки (1).

30 Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, наприклад, можна згадати спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, бутанол, ізобутанол, трет-бутанол і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрагальорид вуглецю, трихлоретилен і т.і.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен і т.і.; аліфатичні вуглеводні, такі як гексан, гептан і т.і.; етери, такі як діетиловий етер, діізопропіловий етер, трет-бутилметиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан і т.і.; вода; і т.і.. Можуть бути використані два і більше видів цих розчинників у вигляді суміші з придатним співвідношенням.

Час реакції загалом становить 10 хв - 48 г, переважно 15 хв - 24 г.

35 Температура реакції загалом становить  $-100^\circ\text{C}$  -  $150^\circ\text{C}$ , переважно  $-20^\circ\text{C}$  -  $100^\circ\text{C}$ .

Як сполука (1) може бути використаний комерційно доступний продукт або її можна одержати з комерційно доступної сполуки способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

стадія 2

Сполуку (3) можна одержати, наприклад, піддаючи сполуку (2) реакції окислення. Реакцію окислення проводять згідно із звичайною методикою і використовуючи окисник.

Прикладами окисника є активний діоксид марганцю, хлорхромат піридинію (PCC), дихромат піридинію (PDC), перйодинан Десса-Мартіна, диметилсульфоксид-ангідрид кислоти (наприклад, оцтовий ангідрид, трифтороцтовий ангідрид), диметилсульфоксид-тіонілхлорид, диметилсульфоксид-сульфурилхлорид, диметилсульфоксид-оксалілхлорид, диметилсульфоксид-хлор і диметилсульфоксид-дициклогексилкарбодіімід (DCC) в присутності кислоти (наприклад, фосфорна кислота, трифтороцтова кислота, дихлороцтова кислота) і т.і..

Кількість використовуваного окисника загалом становить 1 - 100 моль, переважно 1 - 50 моль, на 1 моль сполуки (2).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, наприклад, можна згадати етери, такі як діетиловий етер, діізопропіловий етер, дифеніловий етер, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-диметоксиетан, трет-бутилметилетер і т.і.; кетони, такі як ацетон, метилетилкетон і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, трихлоретилен і т.і.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і т.і.; насичені вуглеводні, такі як циклогексан, гексан і т.і.; амід, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, гексаметилфосфорамід і т.і.; нітрили, такі як ацетонітрил, пропіонітрил і т.і.; мінеральні кислоти, такі як хлорводнева кислота, сірчана кислота і т.і.; органічні кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, трифтороцтова кислота, метансульфонова кислота і т.і., вода; і т.і.. Можуть бути використані два і більше видів цих розчинників у вигляді суміші з придатним співвідношенням.

Час реакції загалом становить 10 хв - 48 г, переважно 15 хв - 24 г.

Температура реакції загалом становить -100 - 150 °C, переважно -20 - 100 °C.

стадія 3

Сполуку (3) можна одержати, наприклад, шляхом обробки сполуки (4) основою і реакцією сполуки з формілюючим агентом.

Прикладами використовуваної основи для цієї реакції є, органічні сполуки, такі як н-бутиллітій, втор-бутиллітій, трет-бутиллітій і т.і., і амід лужного металу, такі як літій діізопропіламід, літій трис(триметилсиліл)амід і т.і..

Кількість використовуваної основи загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (4).

Прикладами формілюючого агента є N,N-диметилформамід, N-формілпіперидин, етилортоформіат і т.і..

Кількість використовуваного формілюючого агента загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (4).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, наприклад, можна згадати етери, такі як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий етер, трет-бутилметиловий етер, діізопропіловий етер, диметилетер етиленгліколю і т.і.; вуглеводні, такі як н-гексан, н-пентан і т.і.; і т.і.. Можуть бути використані два і більше видів цих розчинників у вигляді суміші з придатним співвідношенням.

Час реакції загалом становить 10 хв - 48 г, переважно 15 хв - 24 г.

Температура реакції загалом становить -100 - 100 °C, переважно -80 - 50 °C.

Як сполука (4) може бути використаний комерційно доступний продукт або її можна одержати з комерційно доступної сполуки способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

стадія 4

Сполуку (6) можна одержати конденсацією сполуки (5) і N,O-диметилгідроксиламіну згідно з методикою одержання, наприклад, сполуки (B1a) з сполуки (BVIII).

Як сполука (5) може бути використаний комерційно доступний продукт або її можна одержати з комерційно доступної сполуки способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

стадія 5

Сполуку (8) можна одержати реакцією, наприклад, сполуки (7) з 2-хлор-N-метокси-N-метилацетамідом в присутності основи згідно з методикою одержання сполуки (B1a) з сполуки (BVIII).

Як сполука (7), може бути використаний комерційно доступний продукт або її можна одержати з комерційно доступної сполуки способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

стадія 6

Сполуку (6) можна одержати, наприклад, реакцією сполуки (8) з основою.

Прикладами основи є гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію і т.і.; гідроксиди лужноземельних металів, такі як гідроксид магнію, гідроксид кальцію і т.і.; карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію і т.і.; гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і т.і.; алкоксиди лужних металів, що мають 1 - 6 атомів вуглецю, такі як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид калію і т.і.; гідриди металів, такі як гідрид натрію, гідрид калію, гідрид кальцію і т.і.; органічні основи, такі як 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (DABCO) і т.і.; і т.і..

Кількість використовуваної основи загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (8).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, наприклад, можна згадати спирти, такі як метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол і т.і.; етери, такі як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий етер, диметоксиетан, трет-бутилметиловий етер, діізопропіловий етер, диметиловий етер етиленгліколю і т.і.; естери, такі як етилформіат, етилацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, трихлоретилен і т.і.; вуглеводні, такі як н-гексан, бензол, толуол і т.і.; аміди, такі як формамід, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і т.і.; нітрили, такі як ацетонітрил, пропіонітрил і т.і.; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид і т.і.; сульфолан; гексаметилфосфорамід; і т.і.. Можуть бути використані два і більше видів цих розчинників у вигляді суміші з придатним співвідношенням.

Температура реакції загалом становить -80 °C - 200 °C, переважно 0 °C - 150 °C.

Час реакції загалом становить 10 хв - 48 г, переважно 15 хв - 24 г.

стадія 7

Сполуку (3) можна одержати піддаючи, наприклад, сполуку (6) реакції відновлення згідно з методикою одержання сполуки (2).

стадія 8

Сполуку (BII) можна одержати реакцією, наприклад, сполука (3) з органометалевою сполукою (12).

Прикладами органометалевої сполуки (12) є реагент Грін'яра (наприклад, сполука представлена формулою:  $R^3MgBr$ ), органолітієвий реагент (наприклад, сполука представлена формулою:  $R^3Li$ ), органоцинковий реагент (наприклад, сполука представлена формулою:  $(R^3)_2Zn$ ), де  $R^3$  є таким як визначено вище, і т.і..

Таку органометалеву сполуку можна одержати способом відомим по суті, наприклад, способом описаним "Jikken Kagaku Kouza (The Chemical Society of Japan ed.), 4th Edition, vol. 25, Synthesis by Органометалевого реагенту" pp. 9-449, Maruzen Press 1992, або способом аналогічним йому.

Кількість використовуваної органометалевої сполуки (12) загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (3).

Цю реакцію проводять в розчиннику інертному до реакції. Такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, наприклад, можна згадати етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан і т.і.; аліфатичні вуглеводні, такі як гексан, гептан і т.і.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен і т.і.; і т.і.. Можуть бути використані два і більше видів цих розчинників у вигляді суміші з придатним співвідношенням.

Час реакції загалом становить 10 хв - 48 г, переважно 15 хв - 24 г.

Температура реакції загалом становить -100 - 200 °C, переважно -80 - 150 °C.

стадія 9

Сполуку (BII) можна одержати, наприклад, шляхом обробки сполуки (4) основою і взаємодії сполуки з сполукою (13).

Прикладами основи є основи аналогічні основам описаним на стадії 3.

Кількість використовуваної основи і сполуки (13) загалом для кожної становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (4).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Прикладами розчинника є розчинник аналогічний розчиннику описаному на стадії 3.

Час реакції загалом становить 10 хв - 48 г, переважно 15 хв - 24 г.

Температура реакції загалом становить -100 - 100 °C, переважно -80 - 50 °C.

Як сполука (13) може бути використаний комерційно доступний продукт або її можна одержати з комерційно доступної сполуки способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

стадія 10

5 Сполуку (BII) можна одержати шляхом обробки, наприклад, сполуки (9) основою і потім взаємодією сполуки з сполукою (13).

Прикладами основи є органіолітєві сполуки, такі як н-бутиллітій, втор-бутиллітій, трет-бутиллітій і т.і..

10 Кількість використовуваної основи і сполуки (13) загалом для кожної становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (9).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, наприклад, можна згадати етери, такі як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий етер, трет-бутилметиловий етер, діізопропіловий етер, диметилловий етер етиленгліколю і т.і.; вуглеводні, такі як н-гексан, н-пентан і т.і.; і т.і.. Можуть  
15 бути використані два і більше видів цих розчинників у вигляді суміші з придатним співвідношенням.

Час реакції загалом становить 10 хв - 48 г, переважно 15 хв - 24 г.

Температура реакції загалом становить -100 - 100 °С, переважно -80 - 50 °С.

20 Як сполука (9) може бути використаний комерційно доступний продукт або її можна одержати з комерційно доступної сполуки способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

стадія 11

Сполуку (BV) можна одержати, наприклад, піддаючи сполуку (BII) реакції окислення згідно із стадією 2.

25 стадія 12

Сполуку (BV) можна одержати реакцією сполуки (6) з органометалевою сполукою (12) згідно з, наприклад, стадією 8.

стадія 13

Сполуку (BV) можна одержати реакцією Фріделя-Крафтса сполуки (4) і сполуки (10)

30 В той час, як цю реакцію переважно проводять додаючи кислотний каталізатор, коли необхідно, вона може проводитись без додавання кислотного каталізатора.

Прикладами використовуваного кислотного каталізатору для реакції є мінеральні кислоти, такі як сірчана кислота, безводна фосфорна кислота, поліфосфорна кислота і т.і., кислоти Люїса, такі як хлорид алюмінію, тетрахлорид олова, тетрахлорид титану, трифторид бору, триетилалюміній, діетилхлорид алюмінію, хлорид цинку і т.і., і т.і.. Переважно, як кислотний  
35 каталізатор використовують поліфосфорну кислоту, хлорид алюмінію, діетилхлорид алюмінію, хлорид цинку і т.і..

40 Кислотний каталізатор може бути використаний в будь-якій еквівалентній кількості, загалом 0,1 - 50 моль, переважно 1 - 20 моль, на 1 моль сполуки (4). В деяких випадках, кислотний каталізатор також може бути використаний як розчинник.

Кількість використовуваної сполуки (10) загалом становить 1 - 20 моль, переважно 1 - 10 моль, на 1 моль сполуки (4).

45 Цю реакцію проводять без розчинника, або після розчинення або суспендування в розчиннику інертному до реакції. Такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, наприклад, можна згадати вуглеводні, такі як н-гексан, бензол, толуол і т.і.; етери, такі як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий етер, диметоксиетан, трет-бутилметиловий етер, діізопропіловий етер, диметилловий етер етиленгліколю, 1,2-дихлоретан і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, трихлоретилен і т.і.; нітровуглеводні, такі як ніторметан, нітробензол і т.і.; нітрили, такі як ацетонітрил, пропіонітрил і т.і.; аміди, такі як формамід, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і т.і.; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид і т.і.; сульфолан; гексаметилфосфорамід; дисульфід сірки; і т.і..  
50 Можуть бути використані два і більше видів цих розчинників у вигляді суміші з придатним співвідношенням.

Час реакції загалом становить 10 хв - 48 г, переважно 15 хв - 24 г.

55 Температура реакції загалом становить -100 - 300 °С, переважно 0 - 200 °С.

Як сполука (10) може бути використаний комерційно доступний продукт або її можна одержати з комерційно доступної сполуки способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

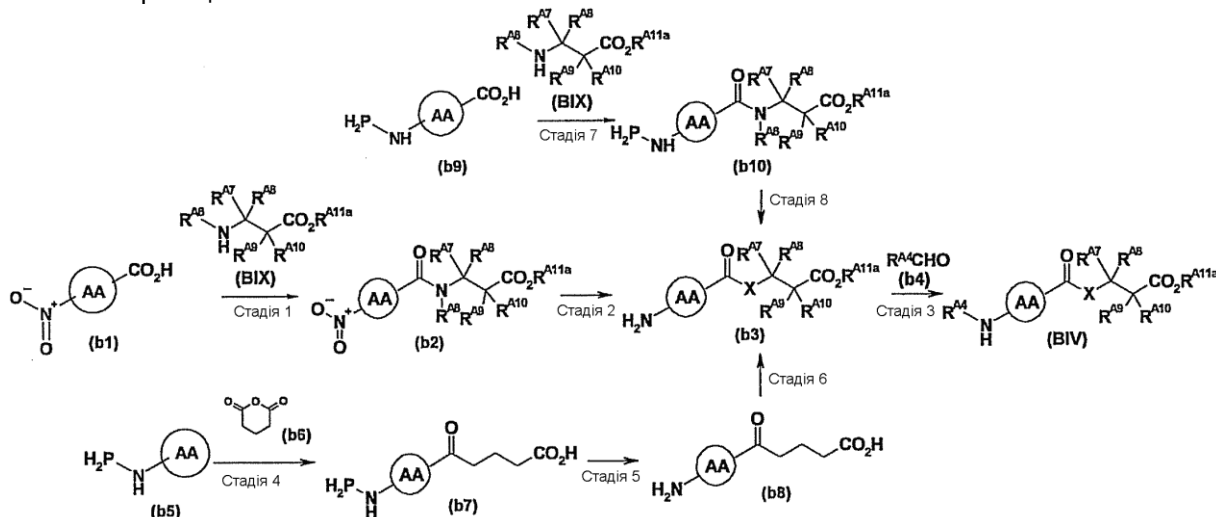
стадія 14

Сполуку (BV) можна одержати, наприклад, реакцією сполуки (11) з органометалевим реагентом згідно із стадією 8.

Як сполука (11), може бути використаний комерційно доступний продукт або її можна одержати з комерційно доступної сполуки способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

Сполуку (BIV), яка є вихідною сполукою в Схемі реакції A1 можна одержати, наприклад, за способом показаним в наступній Схемі реакції A3.

#### Схема реакції A3



де Р є амінозахисна група і кожен інший символ є такими як визначено вище.

стадія 1

Сполуку (b2) можна одержати, наприклад, конденсуванням сполуки (b1) і сполуки (BIX) згідно з методикою одержання сполуки (B1a) з сполуки (BVIII).

Як сполука (b1) може бути використаний комерційно доступний продукт або її можна одержати з комерційно доступної сполуки способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

стадія 2

Сполуку (b3) можна одержати піддаючи сполуку (b2) реакції відновлення в присутності металевого каталізатора і джерела водню. Таку реакцію відновлення проводять згідно із звичайною методикою в розчиннику, що не має шкідливого впливу на реакцію.

Прикладами металевого каталізатора є паладій-вугілля, чорний паладій, хлорид паладію, оксид платини, платина чорна, платина-паладій, нікель Ренея, кобальт Ренея і т.і..

Прикладами джерела водню є водень, мурашина кислота, сіль формаміду, сіль фосфінату, гідразин і т.і..

Прикладами розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію є метанол, тетрагідрофуран, N,N-диметилацетамід і т.і..

Кількість використовуюваного металевого каталізатора загалом становить 0,001 - 1000 моль, переважно 0,01 - 100 моль, на 1 моль сполуки (b2).

Температура реакції загалом становить -70 - 150 °C, переважно -20 - 100 °C.

Час реакції загалом становить 0,1 - 100 г, переважно 0,1 - 40 г.

Цю реакцію також можна проводити в присутності відновлювального агента в розчиннику, що не має шкідливого впливу на реакцію.

Як відновлювальний агент можна згадати оксид заліза, цинку, олова і т.і., і сполуку (b3) можна одержати згідно з реакцією описаною в "Jikken Kagaku Kouza (The Chemical Society of Japan ed.), 4th Edition, vol. 20. Organic Synthesis II Alcohol and Amine" pp. 279-280, Maruzen Press 1992, або способом аналогічним йому.

Кількість використовуюваного відновлювального агента загалом становить 0,1 - 20 моль на 1 моль сполуки (b2).

Прикладами розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, є спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, бутанол, ізобутанол, трет-бутанол і т.і.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен і т.і.; аліфатичні вуглеводні, такі як гексан, гептан і т.і.;

етери, такі як діетиловий етер, діізопропіловий етер, трет-бутилметиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан і т.і.; естери, такі як метилацетат, етилацетат, н-бутилацетат, трет-бутилацетат і т.і.; аміди, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідін і т.і.; і т.і.. Можуть бути використані два і більше видів цих розчинників у вигляді суміші з придатним співвідношенням.

Температура реакції загалом становить -70 - 150 °C, переважно -20 - 100 °C.

Час реакції загалом становить 0,1 - 100 г, переважно 0,1 - 40 г.

стадія 3

Сполуку (BIV) можна одержати, наприклад, реакцією відновного амінування сполуки (b3) і сполуки (b4) згідно з методикою одержання сполуки (B1a) з сполуки (BV).

Як сполука (b4), може бути використаний комерційно доступний продукт або її можна одержати з комерційно доступної сполуки способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

стадія 4

Сполуку (b7) можна одержати реакцією Фріделя-Крафтса сполуки (b5) і глутарового ангідриду (b6) за способом синтезу описаним в WO2004/45616 або способом аналогічним йому.

Як сполука (b5) може бути використаний комерційно доступний продукт або її можна одержати з комерційно доступної сполуки способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

стадія 5

Сполуку (b8) можна одержати видаляючи захисну групу з сполуки (b7) способом відомим по суті, наприклад, способом описаним в Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience (1999) або способом аналогічним йому.

стадія 6

Сполуку (b3) ( $R^{A7}$ ,  $R^{A8}$ ,  $R^{A9}$  і  $R^{A10}$  є атоми водню) можна одержати естерифікацією сполуки (b8) способом відомим по суті, наприклад, способом описаним в Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience (1999) або способом аналогічним йому.

стадія 7

Сполуку (b10) можна одержати, наприклад, конденсуванням сполуки (b9) і сполуки (BIX) згідно з методикою одержання сполуки (B1a) з сполуки (BVIII).

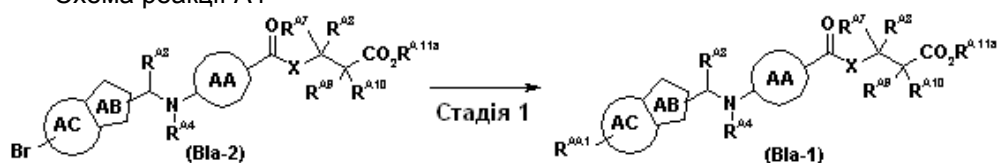
Як сполука (b9) може бути використаний комерційно доступний продукт або її можна одержати з комерційно доступної сполуки способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

стадія 8

Сполуку (b3) можна одержати, наприклад, видаляючи захисну групу з сполуки (b10) згідно з методикою стадії 5.

Серед сполук (IA), сполуку представлену наступною формулою (Bla-1) [сполука (Bla-1)] можна одержати згідно з наступною Схемою реакції A4.

Схема реакції A4



де  $R^{AA1}$  є  $C_{1-6}$  алкільна група,  $C_{6-14}$  арильна група, 4-12-членна ароматична гетероциклічна група (група приєднана через атом вуглецю на кільці), 4-12-членна неароматична гетероциклічна група (група приєднана через атом вуглецю на кільці) або ціаногрупа і інші символи є такими як визначено вище.

стадія 1

Сполуку (Bla-1) можна одержати, наприклад, реакцією сполуки (Bla-2) з органометалевим реагентом або металціанідом в присутності металевого каталізатора.

Прикладами металевого каталізатора є паладієвий каталізатор (наприклад, ацетат паладію (II), трис(дибензиліденацетон)дипаладій (0), біс(дибензиліденацетон)паладій (0), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), адукт [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій (II) та дихлорметану, біс(трис-трет-бутилфосфін)паладій (0) і т.і.); нікелевий каталізатор (наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)нікель (0), дихлор[1,2-біс(дифенілфосфіно)етан]нікель (II), дихлор[1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан]нікель (II), дихлор[1,4-біс(дифенілфосфіно)бутан]нікель (II) і т.і.).

Кількість використовуваного металевого каталізатора загалом становить 0,01 - 1 моль, переважно 0,03 - 0,5 моль, на 1 моль сполуки (Bla-2).

Прикладами органометалевого реагента є боронова кислота, естер боронату, реагент Грін'яра, оргонооловяний реагент, оргоноцинковий реагент і т.і..

5 Прикладами металціаніду є ціанід цинку і т.і..

Кількість використовуваного органометалевого реагента або металціаніду загалом становить 1 - 100 моль, переважно 1 - 10 моль, на 1 моль сполуки (Bla-2).

Цю реакцію можна проводити в присутності основи, якщо необхідно.

10 Прикладами таких основ є гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію і т.і.; гідроксиди лужноземельних металів, такі як гідроксид магнію, гідроксид кальцію і т.і.; карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію і т.і.; гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і т.і.; алкоксиди лужних металів, що мають 1 - 6 атомів вуглецю, такі як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид калію і т.і.. і т.і..

15 Кількість використовуваної основи загалом становить 1 - 100 моль, переважно 1 - 10 моль, на 1 моль сполуки (Bla-2).

Цю реакцію можна проводити в присутності ліганду, якщо необхідно.

20 Прикладами такого ліганду є фосфоровмісний ліганд (наприклад, трифенілфосфін, 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан, 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан, 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил і 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен і т.і.).

Кількість використовуваного ліганду загалом становить 0,01 - 2 моль, переважно 0,02 - 1 моль, на 1 моль сполуки (Bla-2).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції.

25 Такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, наприклад, можна згадати спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, бутанол, трет-бутанол і т.і.; етери, такі як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий етер, диметоксиетан, трет-бутилметиловий етер, діізопропіловий етер, диметиловий етер етиленгліколю і т.і.; естери, такі як етилформіат, етилацетат, н-бутилацетат і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, трихлоретилен і т.і.; вуглеводні, такі як н-гексан, бензол, толуол і т.і.; амід, такі як формамід, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і т.і.; нітрили, такі як ацетонітрил, пропіонітрил і т.і.; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид і т.і.; сульфолан; гексаметилфосфорамід; вода і т.і.. Можуть бути використані два і більше видів цих розчинників у вигляді суміші з придатним співвідношенням.

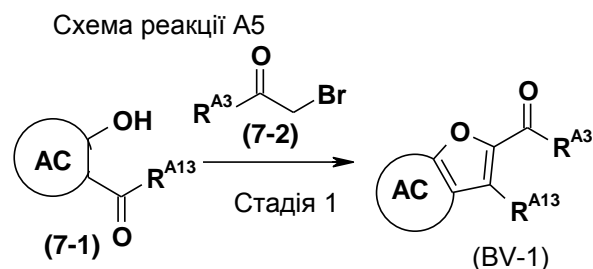
Температура реакції загалом становить -100 - 180 °C, переважно -80 °C - 150 °C.

35 Час реакції загалом становить 0,1 г - 48 г, переважно 0,1 г - 24 г.

Сполуку (Bla-2) можна одержати, наприклад, згідно з методикою одержання сполуки (Bla) на Схемі реакції A1.

Серед сполук (BV) описаних на Схемі реакції A2, сполуку представлену наступною формулою (BV-1) [сполука (BV-1)] можна одержати згідно з наступною Схемою реакції A5.

40



де кожен символ є таким як визначено вище.

45 стадія 1

Сполуку (BV-1) можна одержати, наприклад, реакцією сполуки (7-1) з сполукою (7-2) в присутності основи.

50 Прикладами основи є гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію і т.і.; гідроксиди лужноземельних металів, такі як гідроксид магнію, гідроксид кальцію і т.і.; карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію і т.і.; гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і т.і.; алкоксиди лужних металів, що мають 1 - 6 атомів вуглецю, такі як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид калію і т.і.; гідриди металів, такі як гідрид натрію, гідрид калію і гідрид

кальцію; органічні основи, такі як 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (DABCO) і т.і., і т.і..

Кількість використовуваної основи загалом становить 1 - 50 моль, переважно 1 - 20 моль, на 1 моль сполуки (7-1).

Кількість використовуваної сполуки (7-2) загалом становить 1 - 10 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (7-1).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, наприклад, можна згадати спирти, такі як метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол і т.і.; етери, такі як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий етер, диметоксиетан, трет-бутилметиловий етер, діізопропіловий етер, диметиловий етер етиленгліколю і т.і.; естери, такі як етилформіат, етилацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, трихлоретилен і т.і.; вуглеводні, такі як н-гексан, бензол, толуол і т.і.; аміди, такі як формамід, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і т.і.; нітрили, такі як ацетонітрил, пропіонітрил і т.і.; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид і т.і.; сульфолан; гексаметилфосфорамід і т.і.. Можуть бути використані два і більше видів цих розчинників у вигляді суміші з придатним співвідношенням.

Температура реакції загалом становить -80 °C - 200 °C, переважно 0 °C - 150 °C.

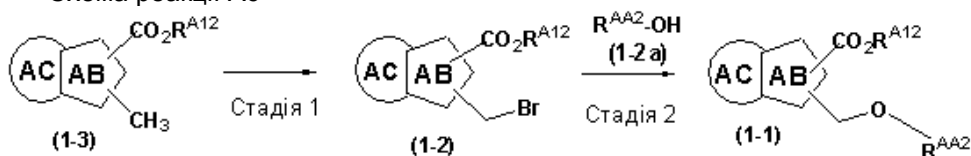
Час реакції загалом становить 10 хв - 48 г, переважно 15 хв - 24 г.

Сполуку (7-1) можна одержати способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

Сполуку (7-2) можна одержати способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

Серед сполук (1), сполуку представлено наступною формулою (1-1) [сполука (1-1)] можна одержати згідно з наступною Схемою реакції А6.

Схема реакції А6



де  $R^{AA2}$  є  $C_{1-6}$  алкільна група і інші символи є такими як визначено вище.

стадія 1

Сполуку (1-2) можна одержати, наприклад, бромованням сполуки (1-3).

Прикладами бромувального реагента є N-бромаміди, такі як N-бромсукцинімід, 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн і т.і..

Кількість використовуваного бромувального агента загалом становить 1 - 100 моль, переважно 1 - 10 моль, на 1 моль сполуки (1-3).

Цю реакцію можна проводити в присутності радикального ініціатора, коли бажано.

Прикладами такого радикального ініціатора є азобісізобутиронітрил, бензоїлпероксид і т.і..

Кількість використовуваного радикального ініціатора загалом становить 0,001 - 10 моль, переважно 0,01 - 5 моль, на 1 моль сполуки (1-3).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, наприклад, можна згадати естери, такі як етилформіат, етилацетат, н-бутилацетат і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, трихлоретилен і т.і.; нітрили, такі як ацетонітрил, пропіонітрил і т.і. і т.і.. Можуть бути використані два і більше видів цих розчинників у вигляді суміші з придатним співвідношенням.

Температура реакції загалом становить -100 - 180 °C, переважно -80 °C - 150 °C.

Час реакції загалом становить 0,1 г - 48 г, переважно 0,1 г - 24 г.

Сполуку (1-3) можна одержати способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

стадія 2

Сполуку (1-1) можна одержати, наприклад, реакцією сполуки (1-2) з алкоксидом лужного металу.

Альтернативно, сполуку (1-1) також можна одержати, наприклад, реакцією сполуки (1-2) з сполукою (1-2a) в присутності основи.

Прикладами алкоксиду лужного металу є метоксид натрію, метоксид калію, етоксид натрію, етоксид калію і т.і..

Кількість використовуваного алкоксиду лужного металу загалом становить 1 - 50 моль, переважно 1 - 10 моль, на 1 моль сполуки (1-2).

Прикладами основи є карбонати лужних металів, такі як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію і т.і.; гідрокарбонати лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, гідрокарбонат калію і т.і.; гідриди металів, такі як гідрид натрію, гідрид калію і гідрид кальцію, і т.і..

Кількість використовуваної основи загалом становить 1 - 50 моль, переважно 1 - 10 моль, на 1 моль сполуки (1-2).

Кількість використовуваної сполуки (1-2а) загалом становить 1 - 50 моль, переважно 1 - 10 моль, на 1 моль сполуки (1-2).

Цю реакцію переважно проводять в розчиннику інертному до реакції. Такий розчинник спеціально не обмежується доки триває реакція і, наприклад, можна згадати спирти, такі як метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, трет-бутанол і т.і.; етери, такі як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран, діетиловий етер, диметоксиетан, трет-бутилметиловий етер, діізопропіловий етер, диметилловий етер етиленгліколю і т.і.; естери, такі як етилформіат, етилацетат, ізопропілацетат, н-бутилацетат і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, трихлоретилен і т.і.; вуглеводні, такі як н-гексан, бензол, толуол і т.і.; аміди, такі як пропіонітрил і т.і.; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид і т.і.; сульфолан; гексаметилфосфорамід і т.і.. Можуть бути використані два і більше видів цих розчинників у вигляді суміші з придатним співвідношенням.

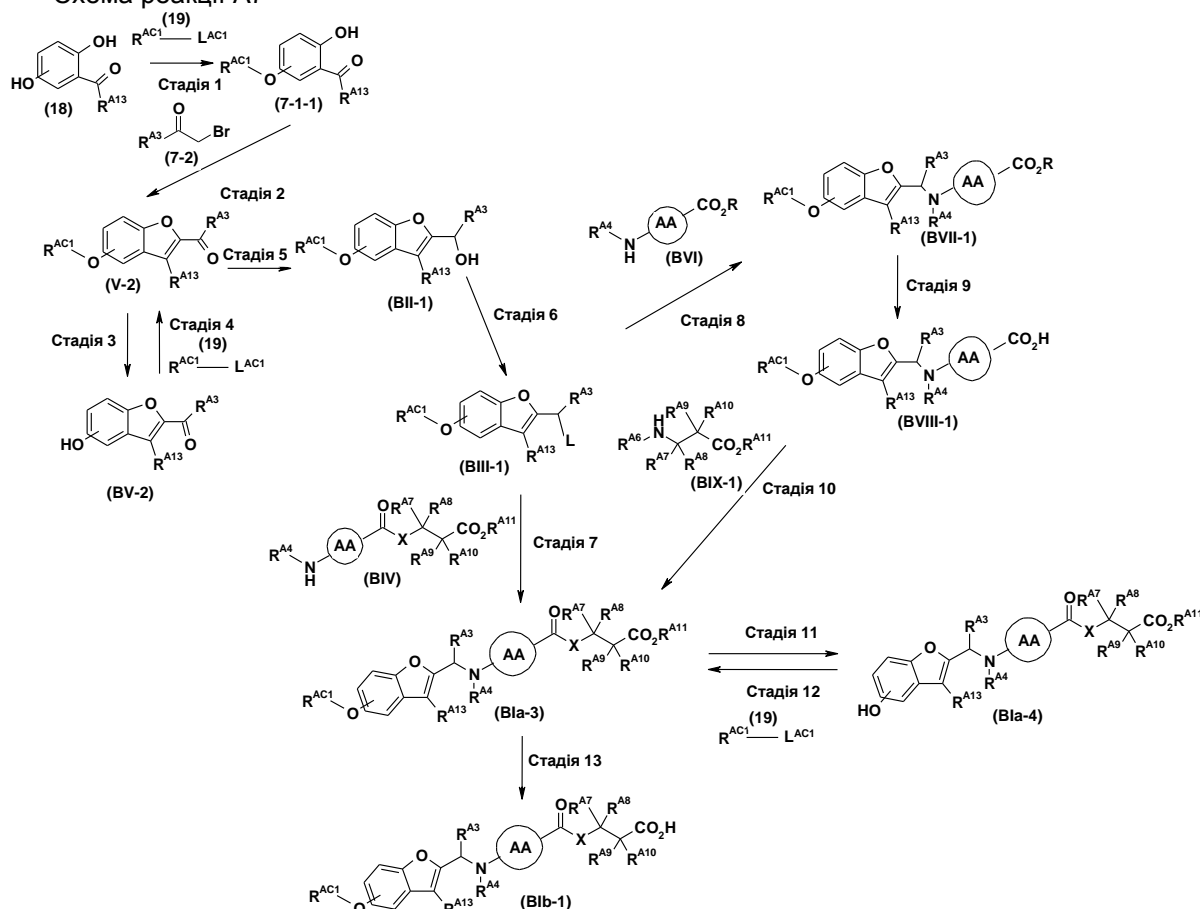
В цій реакції, можуть бути додані як промотор реакції йодиди лужного металу, такі як йодид натрію, йодид калію і т.і., в кількості загалом 1 - 50 моль, переважно 1 - 10 моль, на 1 моль сполуки (1-2).

Температура реакції загалом становить  $-80^{\circ}\text{C}$  -  $200^{\circ}\text{C}$ , переважно  $0^{\circ}\text{C}$  -  $150^{\circ}\text{C}$ . Час реакції загалом становить 0,1 г - 48 г, переважно 0,1 г - 24 г.

Сполуку (1-2а) можна одержати способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

В сполуці (Bla) Схема реакції A1, сполуку представлено наступною формулою (Bla-3) [сполука (Bla-3)] і сполуку представлено формулою (Bla-4) [сполука (Bla-4)], і в сполуці (Bib) Схеми реакції A1, сполуку представлено наступною формулою (Bib-1) [сполука (Bib-1)] можна одержати, наприклад, за способами показаними в наступній Схемі реакції A7.

#### Схема реакції A7



де  $R^{AC1}$  є

(1)  $C_{1-6}$  алкіл необов'язково заміщений 1 - 3 замісниками, що вибирають з

(a) атом галогену,

(b) карбоксигрупа,

5 (c)  $C_{1-6}$  алкоксигрупа,

(d)  $C_{3-6}$  циклоалкільна група,

(e)  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільна група необов'язково заміщена 1 - 3  $C_{6-14}$  арильними групами,

(f) аміногрупа необов'язково моно- або ди-заміщена замісником(ами), що вибирають з  $C_{1-6}$  алкільної групи і  $C_{1-6}$  алкокси-карбонільної групи,

10 (g) 4-12-членна ароматична гетероциклічна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками, що вибирають з

(i) атом галогену, і

(ii)  $C_{1-6}$  алкільна група,

(h) 4-12-членна неароматична гетероциклічна група необов'язково заміщена 1 - 3  $C_{1-6}$

15 алкільними групами,

(i)  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група,

(j)  $C_{1-6}$  алкілтіогрупа, і

(k) гідроксигрупа;

(2)  $C_{7-13}$  аралкільна група;

20 (3)  $C_{6-14}$  арильна група;

(4)  $C_{1-6}$  алкіл-карбонільна група;

(5) 4-12-членна ароматична гетероциклічна група необов'язково заміщена 1 - 3 замісниками,

що вибирають з

(i)  $C_{1-6}$  алкільна група необов'язково заміщена 1 - 3 атомами галогену, і

25 (ii) ціаногрупа;

(6) 4-12-членна не-ароматична гетероцикліл-оксигрупа,

$L^{AC1}$  є група, що відходить, або гідроксигрупа,

І інші символи є такими як визначено вище.

Прикладами "групи, що відходить" для  $L^{AC1}$  є атом фтору, атом хлору, атом бром, атом

30 йоду, бензолсульфонілоксигрупа, п-толуолсульфонілоксигрупа, метансульфонілоксигрупа, трифторметансульфонілоксигрупа і т.і..

стадія 1

На цій стадії, наприклад, сполуку (7-1-1) можна одержати реакцією сполуки (18) з сполукою (19).

35 Коли  $L^{AC1}$  є група, що відходить, цю реакцію проводять в присутності основи в розчиннику, що не має шкідливого впливу на реакцію.

Прикладами основи є аміни, такі як триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, N-метилморфолін, N,N-диметиланілін, 4-диметиламінопіридин і т.і.; солі лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, карбонат натрію, карбонат калію, фосфат калію і т.і.; гідроксид лужного металу, такий як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію і т.і.; гідроксид лужноземельного металу, такий як гідроксид магнію, гідроксид кальцію, гідроксид барію і т.і.; гідриди металів, такі як гідрид калію, гідрид натрію і т.і.;  $C_{1-6}$  алкоксид лужного металу, такий як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид калію і т.і., і т.і..

45 Кількість використовуваної основи загалом становить 1 – 1000 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (18).

Кількість використовуваної сполуки (19) загалом становить 1 – 1000 моль, переважно 1 - 10 моль, на 1 моль сполуки (18).

Прикладами розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію є етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ, дихлорметан і т.і.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен і т.і.; амід, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і т.і.; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид і т.і.; кетони, такі як ацетон і т.і.; ацетонітрил; вода. Ці розчинники можуть бути використані у вигляді суміші з прийнятним співвідношенням.

Температура реакції загалом становить -80 °C - 150 °C, переважно -10 °C - 100 °C.

55 Час реакції загалом становить 0,5 - 20 г.

Коли  $L^{AC1}$  є гідроксигрупа, цю реакцію проводять способом відомим по суті, наприклад, способом описаним Synthesis, page 1 (1981), або способом аналогічним йому. Тобто, цю реакцію проводять загалом в присутності орґанофосфорної сполуки і електрофілу в розчиннику, що не має шкідливого впливу на реакцію.

60 Прикладами орґанофосфорної сполуки є трифенілфосфін, трибутилфосфін і т.і..

Прикладами електрофілу є діетилазодикарбоксилат, діізопропілазодикарбоксилат, 1,1'-азодикарбонілдіпіперидин і т.і..

Кількість використовуваної орґанофосфорної сполуки і електрофілу в кожному випадку загалом становить 1 - 1000 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (18).

5 Кількість використовуваної сполуки (19) загалом становить 1 - 1000 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (18).

Як розчинник, що не має шкідливого впливу на реакцію, можна згадати розчинники аналогічні згаданим вище.

Температура реакції загалом становить -80 - 150 °С, переважно -10 - 100 °С.

10 Сполуку (18) і сполуку (19) можна одержати згідно з методикою відомою по суті. стадія 2

На цій стадії, наприклад, сполука (7-1-1) реагує з сполукою (7-2) в присутності основи даючи сполуку (V-2).

Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Схемі реакції A5, стадія 1.

15 Сполуку (7-2) можна одержати згідно з методикою відомою по суті. стадія 3

На цій стадії, наприклад, R<sup>AC1</sup> сполуки (V-2) видаляють одержуючи сполуку (BV-2). Коли R<sup>AC1</sup> є бензильна група, цю реакцію проводять, наприклад, в присутності металевого

20 каталізатора, такого як паладій-вугілля, чорний паладій, комплекс паладій-вугілля етилендіамін, хлорид паладію, оксид платини, платина чорна, платина-паладій, нікель Ренея, кобальт Ренея і т.і. і джерела водню в розчиннику, що не має шкідливого впливу на реакцію.

Кількість використовуваного металевого каталізатора загалом становить 0,001 - 1000 моль, переважно 0,01 - 100 моль, на 1 моль сполуки (V-2).

25 Прикладами джерела водню є водень, мурашина кислота, сіль формаїду, сіль фосфінату, гідразин і т.і..

Прикладами розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію є спирти, такі як метанол, етанол, пропанол, 2-пропанол, 2-метоксиетанол, бутанол, ізобутанол, трет-бутанол і т.і.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен і т.і.; аліфатичні вуглеводні, такі як гексан, гептан і т.і.; етери, такі як діетиловий етер, діізопропіловий етер, трет-бутилметиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан, 1,2-диметоксиетан і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлоретан, 1,1,2,2-тетрахлоретан і т.і.; амід, такі як N,N-диметилформаїд, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідин і т.і.; етилацетат, оцтова кислота і т.і.. Ці розчинники можуть бути використані у вигляді суміші з прийнятним співвідношенням.

Температура реакції загалом становить 0 - 120 °С, переважно 10 - 80 °С.

35 Час реакції загалом становить 0,5 - 100 г. стадія 4

На цій стадії, наприклад, сполуку (V-2) можна одержати реакцією сполуки (BV-2) з сполукою (19). Цю стадію проводять таким же самим чином як в цій реакції, стадія 1.

стадія 5

40 На цій стадії, наприклад, сполуку (BII-1) можна одержати піддаючи сполуку (V-2) реакції відновлення. Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Схемі реакції 1, стадія 1.

стадія 6

На цій стадії, наприклад, сполуку (BIII-1) можна одержати перетворенням гідроксигрупи сполуки (BII-1) на групу, що відходить (L). Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Схемі реакції A1, стадія 1.

45 стадія 7

На цій стадії, наприклад, сполуку (BIa-3) можна одержати реакцією сполуки (BIII-1) з сполукою (BIV) в присутності основи. Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Схемі реакції A1, стадія 2.

50 стадія 8

На цій стадії, наприклад, сполуку (BVII-1) можна одержати реакцією сполуки (BIII-1) з сполукою (BVI) в присутності основи. Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Схемі реакції A1, стадія 4.

стадія 9

55 На цій стадії, наприклад, сполуку (BVIII-1) можна одержати гідролізом естеру сполуки (BVII-1). Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Схемі реакції A1, стадія 6.

стадія 10

На цій стадії, наприклад, сполуку (BIa-3) можна одержати конденсацією сполуки (BVIII-1) і сполуки (BIX-1). Цю реакцію проводять таким же самим чином як на Схемі реакції A1, стадія 7.

Як сполука (BIX-1) може бути використаний комерційно доступний продукт або її можна одержати з комерційно доступної сполуки способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

стадія 11

На цій стадії, наприклад, сполуку (Bla-4) можна одержати видаленням  $R^{AC1}$  з сполуки (Bla-3). Цю стадію проводять таким же самим чином як в цій реакції, стадія 3.

стадія 12

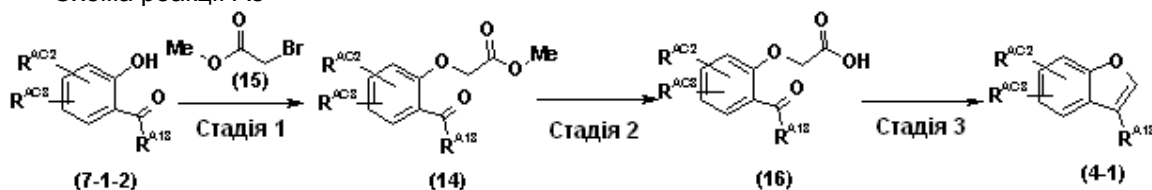
На цій стадії, наприклад, сполуку (Bla-3) можна одержати реакцією (Bla-4) з сполукою (19). Цю стадію проводять таким же самим чином як в цій реакції, стадія 1.

стадія 13

На цій стадії, наприклад, сполуку (Bib-1) можна одержати гідролізом естеру сполуки (Bla-3) згідно з методикою одержання сполуки (BVIII).

Сполуку (4-1), яка є вихідною сполукою Схеми реакції A2, можна одержати, наприклад, згідно з методикою показаною на наступній Схемі реакції A8.

Схема реакції A8



де кожен  $R^{AC2}$  і  $R^{AC3}$  є замісником, що необов'язково має згадане вище кільце AC, і інші символи є такими як визначено вище.

стадія 1

На цій стадії, наприклад, сполуку (14) можна одержати реакцією сполуки (7-1-2) з сполукою (15) за основних умов. Цю реакцію проводять таким же самим чином як в Схемі реакції A5, стадія 1.

стадія 2

На цій стадії, наприклад, сполуку (16) можна одержати гідролізом естеру сполуки (14) згідно з методикою одержання сполуки (BVIII) на Схемі реакції A1.

стадія 3

На цій стадії, наприклад, сполуку (4-1) можна одержати реакцією сполуки (16) в оцтовому ангідриді.

На цій стадії, як добавка може бути використаний ацетат натрію.

Кількість використовуваного ацетату натрію загалом становить 1 - 1000 моль, переважно 1 - 10 моль, на 1 моль сполуки (16).

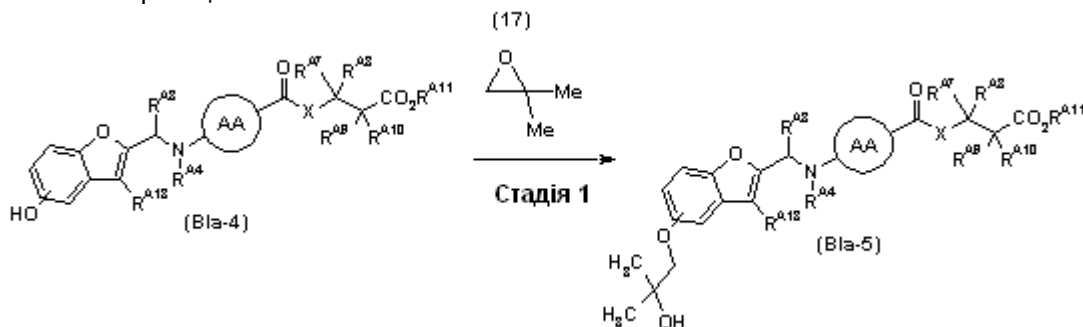
Температура реакції загалом становить -80 - 200 °C, переважно -10 - 150 °C.

Час реакції загалом становить 0,5 - 20 г.

Сполуку (7-1-2) і сполуку (15) можна одержати згідно з методикою відомою по суті.

В сполуці (Bla-3) Схеми реакції A7, сполуку представлену наступною формулою (Bla-5) [сполука (Bla-5)] можна одержати, наприклад, за способом показаним на наступній Схемі реакції A9.

Схема реакції A9



де символи є такими як визначено вище.

стадія 1

На цій стадії, наприклад, сполуку (Ia-5) можна одержати реакцією сполуки (Ia-4) з сполукою (17).

Цю реакцію проводять в присутності основи в розчиннику, що не має шкідливого впливу на реакцію.

5 Прикладами основи є аміни, такі як триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, N-метилморфолін, N,N-диметиланілін, 4-диметиламінопіридин і т.і.; солі лужних металів, такі як гідрокарбонат натрію, карбонат натрію, карбонат калію і т.і.; гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію і т.і.; гідроксиди лужноземельних металів, такі як гідроксид магнію, гідроксид кальцію, гідроксид барію і т.і.; гідриди металів, такі як гідрид калію, гідрид натрію і т.і.; C<sub>1-6</sub> алкоксиди лужних металів, такі як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид калію і т.і., і т.і..

Кількість використовуваної основи загалом становить 1 - 50 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (Ia-4).

15 Кількість використовуваної сполуки (17) загалом становить 1 - 50 моль, переважно 1 - 5 моль, на 1 моль сполуки (Ia-4).

В цій реакції, до розчинника можуть бути додані йодид натрію або йодид калію.

Кількість використовуваного йодиду натрію або йодиду калію загалом становить 1 - 100 моль, переважно 1 - 10 моль, на 1 моль сполуки (Ia-4).

20 Прикладами розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію є етери, такі як діетиловий етер, тетрагідрофуран, діоксан і т.і.; галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ, дихлорметан і т.і.; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен і т.і.; аміді, такі як N,N-диметилформамід і т.і.; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид і т.і.; кетони, такі як ацетон і т.і.; ацетонітрил; вода. Ці розчинники можуть бути використані у вигляді суміші з прийнятним співвідношенням.

25 Температура реакції загалом становить 0 - 150 °C, переважно 0 - 100 °C.

Час реакції загалом становить 0,5 - 100 г.

Сполуку (Ia-4) можна одержати згідно із Схемою реакції A7.

Сполуку (17) можна одержати згідно з методикою відомою по суті.

30 Одержану таким чином сполуку (I) і сполуку (IA) можна виділити і очистити за допомогою відомих засобів розділення і очищення, наприклад, концентрування, концентрування при пониженому тиску, екстракція розчинником, кристалізація, перекристалізація, перенос фази, хроматографія і т.і..

35 Крім того, сполуку (I) і сполуку (IA) одержують як вільні сполуки і вони можуть бути перетворені на цільові солі способом відомим по суті або способом аналогічним йому. Коли вони одержуються як солі, вони можуть бути перетворені у вільні форми або інші цільові солі способом відомим по суті або способом аналогічним йому.

40 Коли сполука (I) або сполука (IA) є оптичним ізомером, стереоізомером, регіоізомером або ротамером, вони також охоплюються сполукою (I) і сполукою (IA), і можуть бути одержані як окремий продукт згідно із способами синтезу і розділення відомими *по сумі*. Наприклад, коли сполука (I) і сполука (IA) має оптичний ізомер, оптичний ізомер виділений з цієї сполуки також охоплюється сполукою (I) і сполукою (IA).

45 Оптичний ізомер можна одержати згідно з методикою відомою по суті. Конкретно, використовується оптично активний синтетичний інтермедіат або кінцевий рацемічний продукт піддають оптичному розділенню згідно із звичайною методикою з одержанням оптичного ізомеру.

Спосіб оптичного розділення може бути способом відомим *по сумі*, таким як фракційна перекристалізація, використання хіральної колонки, використання діастереомеру і т.і.

1) Фракційна кристалізація

50 Спосіб, в якому утворюється сіль рацемату з оптично активною сполукою (наприклад, (+)-мигдальна кислота, (-)-мигдальна кислота, (+)-винна кислота, (-)-винна кислота, (+)-1-фенетиламін, (-)-1-фенетиламін, цинхонін, (-)-цинхонідин, бруцин і т.і.), яку відокремлюють фракційною перекристалізацією, і якщо бажано, спосіб включає стадію нейтралізації з одержанням вільного оптичного ізомеру.

2) Хіральна колонка

55 Спосіб, де рацемат або її сіль наносять в колонку для розділення оптичного ізомеру (хіральна колонка) з наступним розділенням. У випадку рідинної хроматографії, наприклад, суміш оптичних ізомерів вносять в хіральну колонку, таку як ENANTIO-OVM (виготовляється Tosoh Corporation), серія CHIRAL (виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd.) і т.і., і промивають водою, різними буферами (наприклад, фосфатний буфер і т.і.) і органічними розчинниками (наприклад, етанол, метанол, ізопропанол, ацетонітрил, трифтороцтова кислота,

діетиламін і т.і.) окремо або сумішшю для відокремлення оптичного ізомеру. У випадку газової хроматографії, наприклад, для розділення використовують хіральну колонку, таку як CP-Chirasil-DeX CB (виготовляється GL Sciences Inc.) і т.і..

### 3) Діастереомер

Спосіб, в якому рацемічну суміш переводять у діастереомерну суміш за допомогою хімічної реакції з оптично-активним реагентом, і який дає окрему речовину після звичайного розділення (наприклад, фракційна кристалізація, хроматографія і т.і.) і т.і., і піддають хімічній обробці, такий як гідроліз і т.і., для відокремлення оптично активного реагенту, одержуючи таким чином оптичний ізомер. Наприклад, коли сполука (I) або сполука (IA) містить гідрокси, або первинну або вторинну аміногрупу в молекулі, сполуку і оптично активну органічну кислоту (наприклад, МТРА [ $\alpha$ -метокси- $\alpha$ -(трифторметил)фенілоцтова кислота], (-)-ментоксицтова кислота і т.і.) і т.і. піддають реакції конденсації з одержанням діастереомерів естеру сполуки або амідів сполуки, відповідно. Коли сполука (I) має карбоксильну групу, цю сполуку і оптично активний амін або необов'язково активний спирт піддають реакції конденсації з одержанням діастереомерів амідів сполуки або естеру сполуки, відповідно. Відокремлений діастереомер перетворюють на оптичний ізомер оригінальної сполуки використовуючи кислотний гідроліз або основний гідроліз.

### Приклади

Представлений винахід розкривається більш детально в наступних Прикладах, Експериментальних Прикладах і Прикладах рецептур, які не повинні тлумачитись як обмеження.

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр знімали використовуючи тетраметилсилан як внутрішній стандарт і спектрометри Varian Gemini 200 (200 МГц), 300 (300 МГц), Bruker 300 (300 МГц) і всі  $\delta$  значення показані в м.ч.. Якщо не вказано інше, числові значення показані для змішаних розчинників є об'ємами є співвідношеннями змішаних об'ємів відповідних розчинників. Якщо не вказано інше, % означає мас.%. Крім того, якщо не вказано інше, відношення розчинників для елюювання в хроматографії на силікагелі означає співвідношення змішаних об'ємів. Кімнатна температура (температура оточуючого середовища) в представленому описі є температурою від приблизно 20 °C до приблизно 30 °C.

Кожен символ в Прикладах означає наступне.

DMCO: диметилсульфоксид,

CDCl<sub>3</sub>: дейтерований хлороформ,

с: синглет,

д: дублет,

т: триплет,

к: квартет,

дд: дублет дублетів,

дт: дублет триплетів,

квін: квінтет,

м: мультиплет,

ш: широкий,

J: константа розщеплення

PX/MC аналізи в Прикладах проводили за наступних умов.

пристрій для вимірювання: система PX/MC Waters

ВЕРХ: Agilent HP1100

MC: Micromass ZMD

колонка: CAPCELL PAK c18UG120 S-3 мкм, 1,5×35 мм (виготовляється Shiseido Co., Ltd.)

розчинник: РОЗЧИН А; 0,05% водний розчин трифтороцтової кислоти, РОЗЧИН В; 0,04% ацетонітрильний розчин трифтороцтової кислоти

цикл градієнту: 0 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=90/10), 2,00 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=5/95), 2,75 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=5/95), 2,76 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=90/10), 3,60 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=90/10)

об'єм введення: 2 мкл,

швидкість потоку: 0,5 мл/хв,

спосіб детектування: УФ 220 нм,

Умови способу іонізації MC: ESI

Очистку за допомогою препаративної ВЕРХ в Прикладах проводили за наступних умов.

пристрій: Gilson Inc., вискоєфективна система очистки

колонка: YMC CombiPrep ODS-A S-5 мкм, 50×20 мм, або CombiPrep Hydrosphere C18 S-5 мкм, 50×20 мм

розчинник: РОЗЧИН А; 0,1% водний розчин трифтороцтової кислоти, РОЗЧИН В; 0,1% ацетонітрильний розчин трифтороцтової кислоти

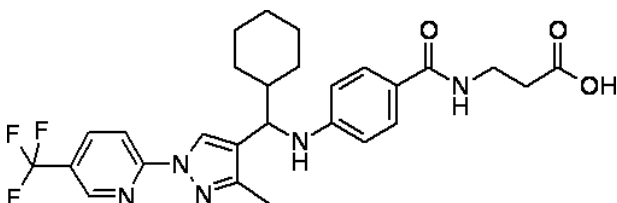
цикл градієнту: 0 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=95/5), 1,00 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=95/5), 5,20 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=5/95), 6,40 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=5/95), 6,50 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=95/5), 6,60 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=95/5), або 0 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=98/2), 1,00 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=98/2), 5,00 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=0/100), 6,40 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=0/100), 6,50 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=98/2), 6,60 хв. (РОЗЧИН А/РОЗЧИН В=98/2)

швидкість потоку: 20 мл/хв,

спосіб детектування: УФ 220 нм

Приклад 1

3-[[{4-[(циклогексил{3-метил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл]аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[(4-нітробензоїл)аміно]пропаноат

До суміші 4-нітробензойної кислоти (16,7 г), гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (18,4 г), 1-гідроксибензотриазол-моногідрату (18,4 г), триетиламіну (16,7 мл) і N,N-диметилформаміду (200 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіміду (23,0 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 г. Реакційну суміш виливали у воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали 1N хлорводневою кислотою і насиченим водним гідрокарбонатом натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи білу тверду речовину. Перекристалізація з етилацетат-гексан давала вказану в заголовку цільову сполуку (26,6 г, 100%) як білі кристали.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,29 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 2,68 (т, J=6,1 Гц, 2 Н), 3,76 (к, J=6,1 Гц, 2 Н), 4,19 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 7,03 (ш с, 1 Н), 7,93 (д, J=9,1 Гц, 2 Н), 8,29 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

(2) етил 3-[[{4-амінофеніл}карбоніл]аміно]пропаноат

Суміш етил 3-[(4-нітробензоїл)аміно]пропаноату (26,6 г), синтезованого вище, 5% паладій-вугілля (8,9 г), тетрагідрофурану (150 мл) і етанолу (150 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері водню. 5% Паладій-вугілля відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи білу тверду речовину. Перекристалізація з етилацетат-діізопропіловий етер давала вказану в заголовку цільову сполуку (22,6 г, 95%) як білі кристали.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3Н), 2,63 (т, J=6,0 Гц, 2 Н), 3,70 (к, J=6,0 Гц, 2 Н), 3,94 (ш с, 2 Н), 4,17 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 6,66 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,60 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

(3) метил 3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат

Суміш метил ацетоацетату (30,0 г) і диметилформаміду диметилацеталю (34,7 мл) перемішували при 100 °С протягом 12 г, і суміш залишали охолоджуватись. До реакційної суміші при кімнатній температурі додавали етанол (500 мл) і моногідрат гідазину (12,6 мл) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 12 г. Суміш залишали охолоджуватись і концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (22,3 г, 61%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,56 (с, 3Н), 3,84 (с, 3Н), 7,96 (с, 1Н).

(4) метил 3-метил-1-феніл-1Н-піразол-4-карбоксилат

До розчину метил 3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилату (5,3 г), синтезованого вище, в диметилформаміді (70 мл) додавали гідрид натрію (1,9 г, 60% в олії) при 0 °С і суміш перемішували протягом 10 хв. Додавали 2-хлор-5-трифторметилпіридин (7,5 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:10, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,3 г, 31%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,57 (с, 3 Н), 3,87 (с, 3 Н), 7,97 - 8,17 (м, 2 Н), 8,63 - 8,74 (м, 1 Н), 9,00 (с, 1 Н).

(5)3-метил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбальдегід

Метил 3-метил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбоксилат (3,3 г), синтезований вище, розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл) і розчин по краплям додавали до розчину (20 мл) алюмогідрид літію (0,45 г) в тетрагідрофурані при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв і обережно по краплям додавали воду (0,45 мл). Крім того, додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,3 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш фільтрували через целіт і залишок промивали тетрагідрофураном (30 мл). Екстракти об'єднували, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в толуолі (50 мл), додавали діоксид марганцю (8,8 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 1 г за дегідратуючих умов. Після самовільного охолодження, діоксид марганцю відфільтровували і залишок упарювали при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,6 г, 87%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,57 (с, 3 Н), 7,97 - 8,17 (м, 2 Н), 8,63 - 8,74 (м, 1 Н), 9,00 (с, 1 Н), 9,95 (с, 1 Н).

(6)циклогексил{3-метил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол

До розчину 3-метил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбальдегіду (2,6 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані (40 мл) по краплям додавали 1М тетрагідрофурановий розчин циклогексилмагнійброміду (15 мл) при 0 °С. після перемішування при 0 °С протягом 1 г, додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,0 г, 36%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,93 (м, 11 Н), 2,36 (с, 3 Н), 3,62 (ш с, 1 Н), 4,44 (дд, J=7,2, 3,4 Гц, 1 Н), 7,91 - 8,07 (м, 2 Н), 8,43 (с, 1 Н), 8,63 (с, 1 Н).

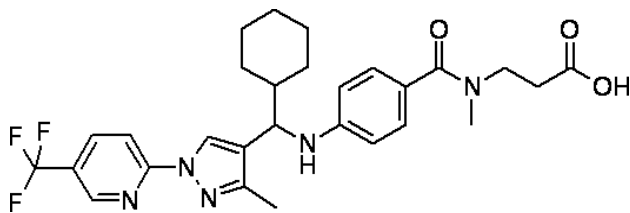
(7)3-[(4-[(циклогексил{3-метил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)аміно]пропанова кислота

До розчину (10 мл) циклогексил{3-метил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанолу (0,75 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,24 мл) і суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш виливали у водний розчин гідрокарбонату натрію при 0 °С і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (15 мл) і додавали йодид натрію (0,63 г), карбонат натрію (0,45 г) і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл)аміно]пропаноат (0,75 г), синтезований в Прикладі 1, (2). Суміш перемішували при 80 °С протягом ночі і залишали охолоджуватись. Потім, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку у формі етилового естеру (876 мг). Його розчиняли в етанолі (4 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (4 мл) і суміш перемішували протягом 1 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (4 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,78 г, 70%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,81 - 2,23 (м, 11 Н), 2,34 (с, 3 Н), 2,50 - 2,68 (м, 2 Н), 3,43 - 3,74 (м, 2 Н), 4,20 (д, J=6,4 Гц, 1 Н), 6,47 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 6,68 (ш с, 1 Н), 7,51 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,86 - 8,05 (м, 2 Н), 8,31 (с, 1 Н), 8,57 (с, 1 Н).

Приклад 2

3-[(4-[(циклогексил{3-метил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[метил(4-нітробензоїл)аміно]пропаноат

Використовуючи етил 3-(метиламіно)пропаноат (13,1 г) і таким же самим чином як в Прикладі 1(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (28,0 г, 100%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3 Н), 2,51-2,78 (м, 2 Н), 2,99-3,10 (м, 3Н), 3,46-3,86 (м, 2 Н), 4,03-4,28 (м, 2 Н), 7,50-7,65 (м, 2 Н), 8,28 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

5 (2) етил 3-[[4-(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно]пропаноат

Таким же самим чином як в Прикладі 1(2), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (26,6 г, 90%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 2,64 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,05 (с, 3 Н), 3,74 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,85 (ш с, 2 Н), 4,14 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 6,59-6,72 (м, 2 Н), 7,23-7,28 (м, 2 Н).

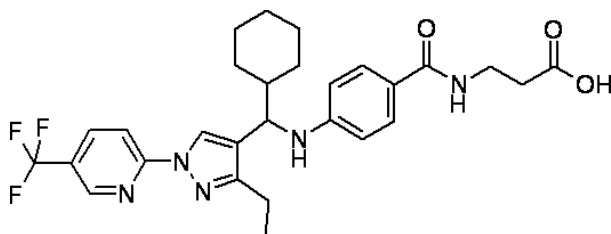
10 (3) 3-[[4-[(циклогексил{3-метил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

Використовуючи циклогексил{3-метил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол (0,75 г), синтезований в Прикладі 1(6) і етил 3-[[4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,80 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1 (7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,74 г, 65%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 2,23 (м, 11 Н), 2,37 (с, 3 Н), 2,62 - 2,78 (м, 2 Н), 3,05 (с, 3 Н), 3,58 - 3,84 (м, 2 Н), 4,21 (д, J=6,1 Гц, 1 Н), 6,49 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,24 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,90 - 8,00 (м, 2 Н), 8,32 (с, 1 Н), 8,59 (с, 1 Н).

20 Приклад 3

3-[[4-[(циклогексил{3-етил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропанова кислота



25

(1) метил 3-етил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Суміш метил 3-оксопентаноату (2,6 г) і диметилформаміду диметилацеталю (2,8 мл) перемішували при 100 °С протягом 12 г і залишали охолоджуватись. До реакційної суміші додавали етанол (50 мл) і моногідрат гідрозину (1,1 мл) і суміш обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(3) одержуючи неочищений продукт метил 3-етил-1Н-піразол-4-карбоксилат. Його розчиняли в диметилформаміді (30 мл) додавали карбонат калію (4,2 г) і 2-хлор-5-трифторметилпіридин (3,6 г) і суміш перемішували при 100 °С протягом 2 г. Таким же самим чином як в Прикладі 1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (4,7 г, 79%), як жовту тверду речовину.

35 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,33 (т, J=7,5 Гц, 3 Н), 3,00 (к, J=7,5 Гц, 2 Н), 3,87 (с, 3 Н), 7,99 - 8,18 (м, 2 Н), 8,68 (с, 1 Н), 9,00 (с, 1 Н).

(2) 3-етил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбальдегід

Метил 3-етил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбоксилат (4,7 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,1 г, 26%), як жовту тверду речовину.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,35 (т, J=7,6 Гц, 3 Н), 3,00 (к, J=7,6 Гц, 2 Н), 7,98 - 8,23 (м, 2 Н), 8,71 (с, 1 Н), 9,04 (с, 1 Н), 10,05 (с, 1 Н).

(3) циклогексил{3-етил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол

3-Етил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбальдегід (1,1 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,1 г, 79%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,80 - 2,21 (м, 14 Н), 2,73 (к, J=7,3 Гц, 2 Н), 4,44 (дд, J=7,2, 3,4 Гц, 1 Н), 7,87 - 8,16 (м, 2 Н), 8,43 (с, 1 Н), 8,63 (с, 1 Н).

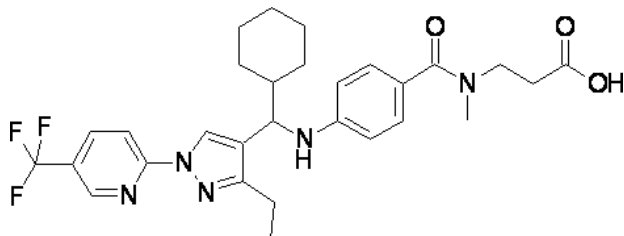
50 (4) 3-[[4-[(циклогексил{3-етил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропанова кислота

Використовуючи циклогексил{3-етил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол (0,55 г), синтезований вище, і етил 3-[[4-амінофеніл)карбоніл]аміно]пропаноат (0,37 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,32 г, 38%), як білу тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,86 - 2,00 (м, 11 Н), 1,32 (т,  $J=7,5$  Гц, 3 Н), 2,38 - 2,58 (м, 2 Н), 2,70 (к,  $J=7,5$  Гц, 2 Н), 3,39 - 3,69 (м, 2 Н), 4,22 (д,  $J=6,0$  Гц, 1 Н), 6,47 (д,  $J=8,5$  Гц, 2 Н), 6,68 (ш с, 1 Н), 7,51 (д,  $J=8,5$  Гц, 2 Н), 7,85 - 8,08 (м, 2 Н), 8,30 (с, 1 Н), 8,56 (с, 1 Н).

Приклад 4

- 5 3-[(4-[(циклогексил{3-етил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота

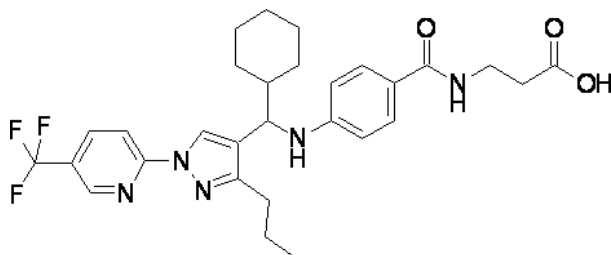


- 10 Використовуючи циклогексил{3-етил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол (0,55 г), синтезований в Прикладі 3(3), і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл)(метил)аміно]пропаноат (0,39 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,35 г, 41%), як білу тверду речовину.

- 15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 1,19 - 2,06 (м, 11 Н), 1,35 (т,  $J=7,5$  Гц, 3 Н), 2,60 - 2,81 (м, 4 Н), 3,05 (с, 3 Н), 3,72 (д,  $J=7,5$  Гц, 1 Н), 4,24 (д,  $J=6,2$  Гц, 1 Н), 6,50 (д,  $J=8,7$  Гц, 2 Н), 7,26 (д,  $J=8,7$  Гц, 2 Н), 7,91 - 8,09 (м, 2 Н), 8,31 (с, 1 Н), 8,59 (с, 1 Н).

Приклад 5

- 20 3-[(4-[(циклогексил{3-пропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)аміно]пропанова кислота



(1) метил 3-пропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбоксилат

- 25 Суміш метил 3-оксогоксаноату (2,1 г) і диметилформаміду диметилацеталю (2,1 мл) перемішували при 100 °С протягом 12 г і суміш залишали охолоджуватись. До реакційної суміші додавали етанол (50 мл) і моногідрат гідазину (0,75 мл). Таким же самим чином як в Прикладі 1(3), одержували неочищений продукт - метил 3-пропіл-1Н-піразол-4-карбоксилат. Його розчиняли в диметилформаміді (20 мл), додавали карбонат калію (3,0 г) і 2-хлор-5-трифторметилпіридин (2,7 г) і суміш перемішували при 100 °С протягом 2 г. Таким же самим чином як в Прикладі 1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (3,3 г, 71%), як білу тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 1,02 (т,  $J=7,4$  Гц, 3 Н), 1,69 - 1,88 (м, 2 Н), 2,93 (д,  $J=7,7$  Гц, 2 Н), 3,87 (с, 3 Н), 7,98 - 8,19 (м, 2 Н), 8,69 (с, 1 Н), 9,00 (с, 1 Н).

- 35 (2) 3-пропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбальдегід

Метил 3-пропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбоксилат (3,3 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,1 г, 35%), як жовте масло.

- 40  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 1,03 (т,  $J=7,3$  Гц, 3 Н), 1,79 (м, 2 Н), 2,94 (д,  $J=7,7$  Гц, 2 Н), 8,00 - 8,23 (м, 2 Н), 8,71 (с, 1 Н), 9,04 (с, 1 Н), 10,05 (с, 1 Н).

(3) циклогексил{3-пропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол

3-Пропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбальдегід (1,1 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,3 г, 95%), як жовте масло.

- 45  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,80 - 2,21 (м, 16 Н), 2,67 (к,  $J=7,8$  Гц, 2 Н), 4,44 (дд,  $J=7,5$ , 3,4 Гц, 1 Н), 7,90 - 8,16 (м, 2 Н), 8,43 (с, 1 Н), 8,63 (с, 1 Н).

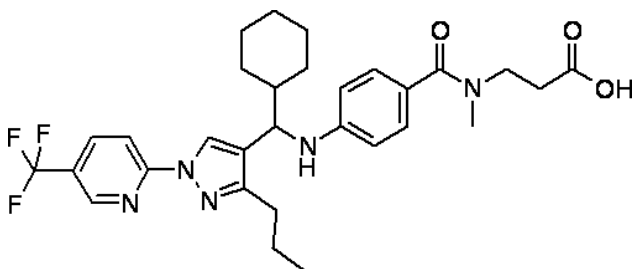
(4) 3-[(4-[(циклогексил{3-пропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)аміно]пропанова кислота

Використовуючи циклогексил{3-пропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол (0,65 г), синтезований вище, і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл]амінопропаноат (0,42 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,38 г, 39%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,03 (т, J=7,4 Гц, 3 Н), 1,07 - 2,04 (м, 13 Н), 2,49 - 2,74 (м, 4 Н), 3,52 - 3,72 (м, 2 Н), 4,24 (д, J=6,4 Гц, 1 Н), 6,50 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,55 - 6,68 (м, 1 Н), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,86 - 8,08 (м, 2 Н), 8,31 (с, 1 Н), 8,57 (с, 1 Н).

Приклад 6

3-[(4-[(циклогексил{3-пропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота

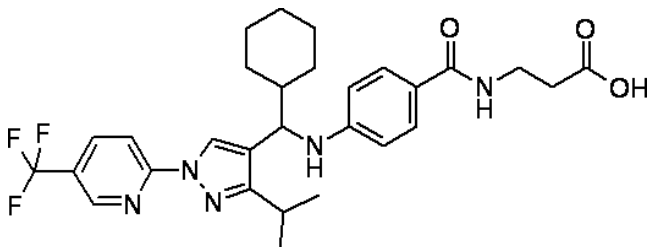


Використовуючи циклогексил{3-пропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол (0,65 г), синтезований в Прикладі 5(3), і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл](метил)амінопропаноат (0,44 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,34 г, 34%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,03 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 1,08 - 2,13 (м, 13 Н), 2,54 - 2,78 (м, 4 Н), 3,05 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=6,2 Гц, 1 Н), 4,24 (д, J=5,7 Гц, 1 Н), 6,50 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,26 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,87 - 8,12 (м, 2 Н), 8,31 (с, 1 Н), 8,59 (с, 1 Н).

Приклад 7

3-[(4-[(циклогексил{3-(1-метилетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)аміно]пропанова кислота



(1) метил 3-(1-метилетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Використовуючи метил 4-метил-3-оксопентаноат (2,9 г), диметилформамід диметилацеталу (2,8 мл) і моногідрат гідразину (1,1 мл) і таким же самим чином як в Прикладі 1(3), одержували неочищений продукт метил 3-(1-метилетил)-1Н-піразол-4-карбоксилат. Його розчиняли в диметилформаміді (30 мл) додавали карбонат калію (4,2 г) і 2-хлор-5-трифторметилпіридин (3,6 г) і суміш перемішували при 100 °С протягом 2 г. Таким же самим чином як в Прикладі 1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (4,6 г, 73%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,36 (д, J=6,8 Гц, 6 Н), 3,60 (квін, J=6,8 Гц, 1 Н), 3,87 (с, 3 Н), 7,99 - 8,99 (м, 4 Н).

(2) 3-(1-метилетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбальдегід

Метил 3-(1-метилетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбоксилат (4,6 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,7 г, 40%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,38 (д, J=6,8 Гц, 6 Н), 3,41 - 3,64 (м, 1 Н), 8,01 - 8,28 (м, 2 Н), 8,70 (с, 1 Н), 9,04 (с, 1 Н), 10,06 (с, 1 Н).

(3) циклогексил{3-(1-метилетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол

3-(1-Метилетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-карбальдегід (1,7 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,5 г, 71%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,80 - 2,21 (м, 17 H), 3,01 (квін, J=6,9 Гц, 1 H), 4,45 (дд, J=7,5, 3,6 Гц, 1 H), 7,90 - 8,10 (м, 2 H), 8,43 (с, 1 H), 8,62 (с, 1 H).

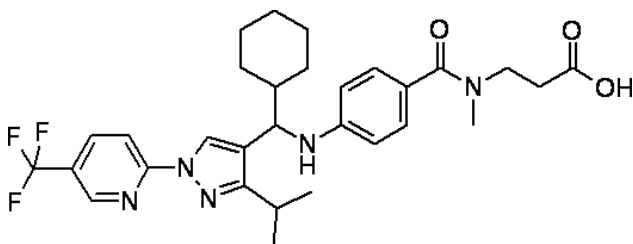
(4)3-[(4-[(циклогексил{3-(1-метилетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)аміно]пропанова кислота

Використовуючи циклогексил{3-(1-метилетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}метанол (0,50 г), синтезований вище, і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл)аміно]пропаноат (0,32 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,11 г, 14%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,20 - 2,06 (м, 11 H), 1,28 - 1,40 (м, 6 H), 2,64 (т, J=4,5 Гц, 2 H), 2,91 - 3,17 (м, 1 H), 3,54 - 3,79 (м, 2 H), 4,29 (д, J=6,2 Гц, 1 H), 6,43 - 6,65 (м, 3 H), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,86 - 8,11 (м, 2 H), 8,30 (с, 1 H), 8,58 (с, 1 H).

Приклад 8

3-[(4-[(циклогексил{3-(1-метилетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота

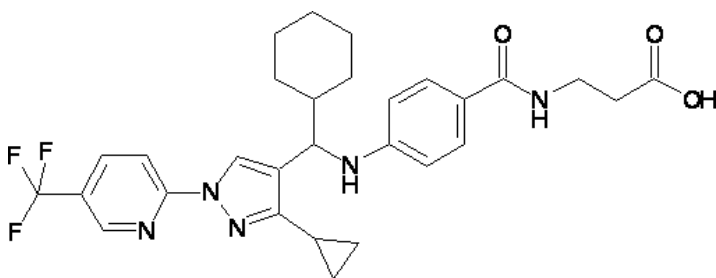


Використовуючи циклогексил{3-(1-метилетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}метанол (0,65 г), синтезований в Прикладі 7(3), і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл)(метил)аміно]пропаноат (0,34 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,16 г, 21%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,20 - 2,05 (м, 11 H), 1,32 - 1,37 (м, 6 H), 2,59 - 2,79 (м, 2 H), 2,96 - 3,20 (м, 4 H), 3,73 (т, J=7,5 Гц, 2 H), 4,28 (д, J=6,0 Гц, 1 H), 6,52 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,26 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,88 - 8,11 (м, 2 H), 8,30 (с, 1 H), 8,59 (с, 1 H).

Приклад 9

3-[(4-[(циклогексил{3-циклопропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)аміно]пропанова кислота



(1) метил 3-циклопропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-карбоксилат

Використовуючи метил 3-циклопропіл-3-оксипропаноат (2,8 г), диметилформамід диметилацеталю (2,8 мл) і моногідрат гідазину (1,1 мл) і таким же самим чином як в Прикладі 1(3), одержували неочищений продукт метил 3-циклопропіл-1H-піразол-4-карбоксилат. Його розчиняли в диметилформаміді (30 мл) додавали карбонат калію (4,2 г) і 2-хлор-5-трифторметилпіридин (3,6 г) і суміш перемішували при 100 °C протягом 2 г. Таким же самим чином як в Прикладі 1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (4,8 г, 77%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,10 (м, 4 H), 2,55 - 2,70 (м, 1 H), 3,89 (с, 3 H), 8,00 - 8,03 (м, 2 H), 8,66 (с, 1 H), 8,96 (с, 1 H).

(2) 3-циклопропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-карбальдегід

Метил 3-циклопропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбоксилат (4,8 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,5 г, 36%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,15 (м, 4 Н), 2,50 - 2,70 (м, 1 Н), 8,00 - 8,10 (м, 2 Н), 8,69 (с, 1 Н), 8,99 (с, 1 Н), 10,10 (с, 1 Н).

(3) циклогексил{3-циклопропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол

3-Циклопропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбальдегід (1,5 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,1 г, 99%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,80 - 2,10 (м, 16 Н), 4,48 (дд, J=7,3, 3,0 Гц, 1 Н), 7,90 - 8,10 (м, 2 Н), 8,40 (с, 1 Н), 8,60 (с, 1 Н).

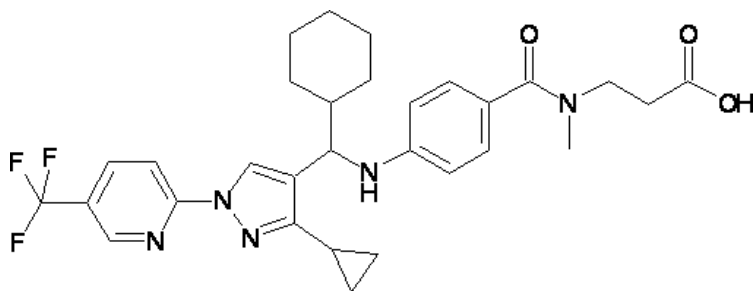
(4) 3-[[4-[(циклогексил{3-циклопропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

Використовуючи циклогексил{3-циклопропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол (0,50 г), синтезований вище, і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно]пропаноат (0,32 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,15 г, 21%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,86 - 2,07 (м, 16 Н), 2,64 (т, J=5,5 Гц, 2 Н), 3,65 (к, J=5,9 Гц, 2 Н), 4,37 (д, J=6,4 Гц, 1 Н), 6,54 - 6,70 (м, 3 Н), 7,53 (д, J=8,3 Гц, 2 Н), 7,93 (с, 2 Н), 8,28 (с, 1 Н), 8,56 (с, 1 Н).

Приклад 10

3-[[4-[(циклогексил{3-циклопропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

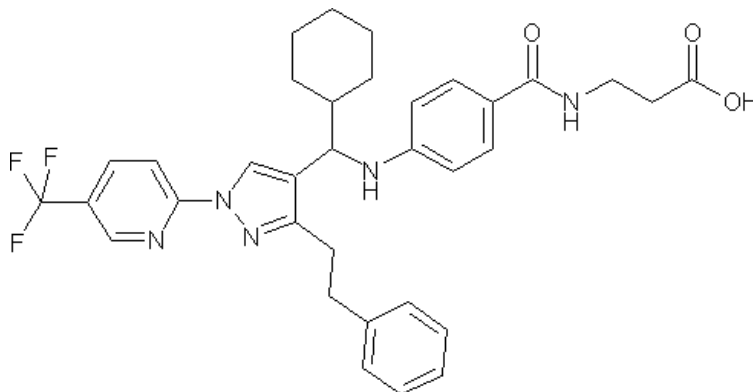


Використовуючи циклогексил{3-циклопропіл-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол (0,50 г), синтезований в Прикладі 9(3), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,34 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,19 г, 25%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 2,09 (м, 16 Н), 2,71 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,07 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 4,36 (д, J=6,4 Гц, 1 Н), 6,54 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,26 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,94 (с, 2 Н), 8,28 (с, 1 Н), 8,57 (с, 1 Н).

Приклад 11

3-[[4-[(циклогексил{3-(2-фенілетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-(2-фенілетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Використовуючи етил 3-оксо-5-фенілпентаноат (5,8 г), диметилформаміду диметилацеталю (3,6 мл) і моногідрат гідазину (1,3 мл) і таким же самим чином як в Прикладі 1(3), одержували неочищений продукт етил 3-(2-фенілетил)-1Н-піразол-4-карбоксилат. Його розчиняли в диметилформаміді (30 мл) додавали карбонат калію (5,5 г) і 2-хлор-5-трифторметилпіридин (4,8 г) і суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Таким же самим чином як в Прикладі 1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (5,2 г, 50%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 3,00 - 3,15 (м, 2 Н), 3,22 - 3,39 (м, 2 Н), 4,34 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 7,15 - 7,38 (м, 10 Н), 7,99 - 8,17 (м, 2 Н), 8,69 (с, 1 Н), 9,01 (с, 1 Н).

(2) 3-(2-фенілетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбальдегід

Етил 3-(2-фенілетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбоксилат (5,2 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,0 г, 65%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,98 - 3,17 (м, 2 Н), 3,22 - 3,41 (м, 2 Н), 7,11 - 7,47 (м, 5 Н), 7,99 - 8,22 (м, 2 Н), 8,71 (с, 1 Н), 9,04 (с, 1 Н), 9,99 (с, 1 Н).

(3) циклогексил{3-(2-фенілетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол

3-(2-Фенілетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбальдегід (1,5 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,7 г, 95%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,83 - 2,02 (м, 12 Н), 2,92 - 3,23 (м, 4 Н), 4,28 (дд, J=7,3, 2,7 Гц, 1 Н), 7,15 - 7,40 (м, 5 Н), 7,93 - 8,13 (м, 2 Н), 8,42 (с, 1 Н), 8,64 (с, 1 Н).

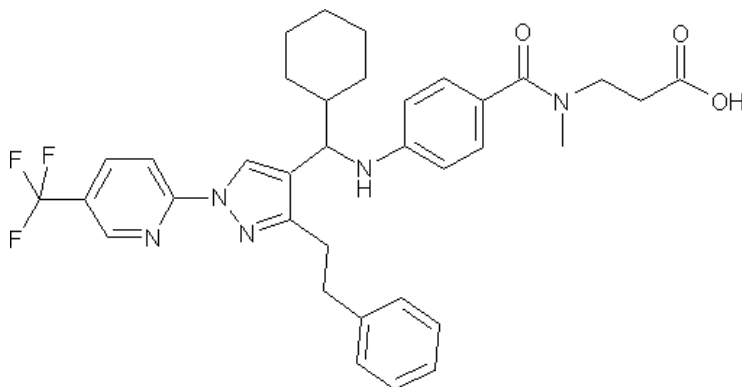
(4) 3-[[4-[(циклогексил{3-(2-фенілетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропанова кислота

Використовуючи циклогексил{3-(2-фенілетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол (0,50 г), синтезований вище, і етил 3-[[4-(4-амінофеніл)карбоніл)аміно]пропаноат (0,28 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,20 г, 28%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,84 - 1,97 (м, 11 Н), 2,45 - 2,64 (м, 2 Н), 2,87 - 3,18 (м, 4 Н), 3,49 - 3,67 (м, 2 Н), 4,16 (д, J=6,0 Гц, 1 Н), 6,41 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,61 (ш с, 1 Н), 7,15 - 7,34 (м, 5 Н), 7,49 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,87 - 8,10 (м, 2 Н), 8,31 (с, 1 Н), 8,57 (с, 1 Н).

Приклад 12

3-[[4-[(циклогексил{3-(2-фенілетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота

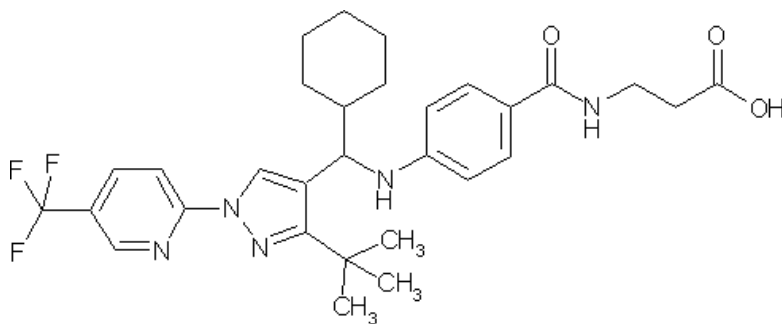


Використовуючи циклогексил{3-(2-фенілетил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол (0,50 г), синтезований в Прикладі 11(3), і етил 3-[[4-(4-амінофеніл)карбоніл)(метил)аміно]пропаноат (0,35 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,30 г, 41%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 2,01 (м, 11 Н), 2,59 - 2,74 (м, 2 Н), 2,89 - 3,20 (м, 7 Н), 3,71 (д, J=6,0 Гц, 2 Н), 4,18 (д, J=6,0 Гц, 1 Н), 6,43 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,16 - 7,37 (м, 5 Н), 7,90 - 8,13 (м, 2 Н), 8,32 (с, 1 Н), 8,60 (с, 1 Н).

Приклад 13

3-[[4-[[3-трет-бутил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропанова кислота



(1) метил 3-трет-бутил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Використовуючи етил 4,4-диметил-3-оксопентаноат (3,4 г), диметилформамід  
 5 диметилацеталю (2,8 мл) і моногідрат гідазину (1,1 мл) і таким же самим чином як в Прикладі 1(3), одержували неочищений продукт метил 3-трет-бутил-1Н-піразол-4-карбоксилат. Його розчиняли в диметилформаміді (15 мл) додавали карбонат калію (1,2 г) і 2-хлор-5-трифторметилпіридин (1,7 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Таким же самим чином як в Прикладі 1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (2,8  
 10 г, 43%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,38 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 1,49 (с, 9 Н), 4,32 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 7,98 - 8,21 (м, 2 Н), 8,68 (д, J=1,1 Гц, 1 Н), 9,03 (с, 1 Н).

(2) 3-трет-бутил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбальдегід

Метил 3-трет-бутил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбоксилат (2,8 г),  
 15 синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,7 г, 93%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,49 (с, 9 Н), 7,98 - 8,21 (м, 2 Н), 8,68 (д, J=1,1 Гц, 1 Н), 9,09 (с, 1 Н), 10,11 (с, 1 Н).

(3) циклогексил{3-трет-бутил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол

3-Трет-бутил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбальдегід (1,7 г),  
 20 синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,1 г, 49%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,79 - 2,20 (м, 12 Н), 1,43 (с, 9 Н), 4,65 (д, J=9,0 Гц, 1 Н), 7,91 - 8,15 (м, 2 Н), 8,52 (с, 1 Н), 8,62 (с, 1 Н).

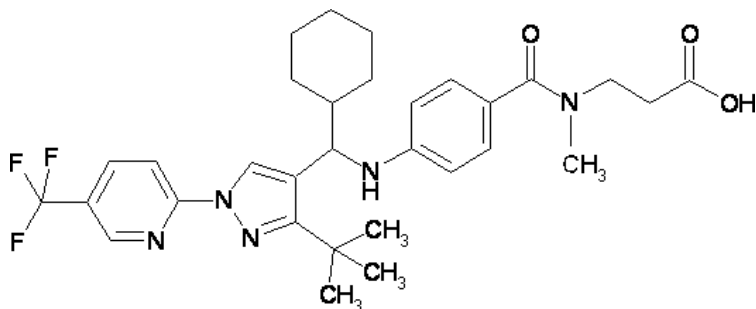
(4) 3-[[4-[[3-трет-бутил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота

Використовуючи циклогексил{3-трет-бутил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол (0,53 г), синтезований вище, і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноат (0,32 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували  
 30 вказану в заголовку цільову сполуку (0,12 г, 15%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 2,00 (м, 11 Н), 1,27 (с, 9 Н), 2,57 - 2,61 (м, 2 Н), 3,17 - 3,59 (м, 2 Н), 4,44 (ш с, 1 Н), 6,31 - 6,51 (м, 2 Н), 7,33 - 7,47 (м, 1 Н), 7,49 - 7,62 (м, 2 Н), 7,74 - 8,07 (м, 2 Н), 8,32 - 8,57 (м, 2 Н).

Приклад 14

3-[[4-[[3-трет-бутил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



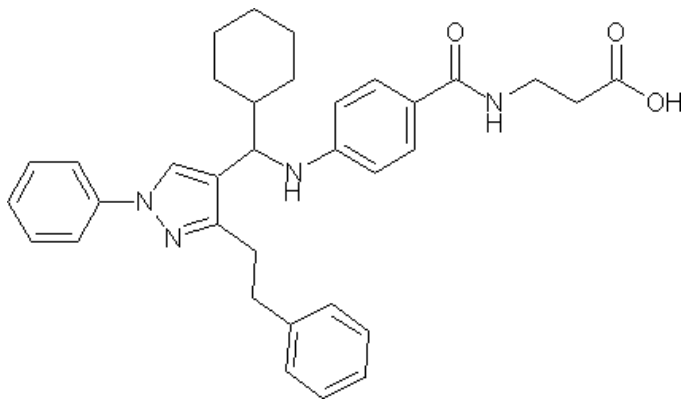
Використовуючи циклогексил{3-трет-бутил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол (0,52 г), синтезований в Прикладі 13(3), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,34 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же

самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,13 г, 16%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 2,00 (м, 11 Н), 1,42 (с, 9 Н), 2,61 - 2,81 (м, 2 Н), 3,08 (с, 3 Н), 3,72 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 4,57 (д, J=6,1 Гц, 1 Н), 6,54 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,26 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,89 - 8,13 (м, 2 Н), 8,40 (с, 1 Н), 8,59 (с, 1 Н).

Приклад 15

3-({[4-({циклогексил[1-феніл-3-(2-фенілетил)-1Н-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропанова кислота



(1) етил 1-феніл-3-(2-фенілетил)-1Н-піразол-4-карбоксилат

Суміш етил 3-оксо-5-фенілпентаноату (5,8 г) і диметилформаміду диметилацеталю (3,6 мл) перемішували при 100 °С протягом ночі і суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури. До реакційної суміші додавали етанол (30 мл) і фенілгідазин (2,9 г) і суміш ще перемішували при 100 °С протягом 8 г. Після самовільного охолодження, етанол упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:10, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (7,1 г, 84%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,40 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 2,87 (дд, J=9,0, 6,6 Гц, 2 Н), 3,15 - 3,32 (м, 2 Н), 4,36 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 6,92 - 7,53 (м, J=7,5, 3,8, 3,8, 3,5 Гц, 10 Н), 8,05 (с, 1 Н).

(2) 1-феніл-3-(2-фенілетил)-1Н-піразол-4-карбальдегід

Етил 1-феніл-3-(2-фенілетил)-1Н-піразол-4-карбоксилат (7,1 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,6 г, 75%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,87 (т, J=7,8 Гц, 2 Н), 3,23 (т, J=7,6 Гц, 2 Н), 6,84 - 7,58 (м, 10 Н), 8,07 (с, 1 Н), 9,93 (с, 1 Н).

(3) циклогексил[1-феніл-3-(2-фенілетил)-1Н-піразол-4-іл]метанол

1-Феніл-3-(2-фенілетил)-1Н-піразол-4-карбальдегід (2,6 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,9 г, 85%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,75 - 2,19 (м, 12 Н), 2,46 - 3,17 (м, 4 Н), 4,16 (дд, J=8,3, 2,7 Гц, 1 Н), 6,83 - 7,54 (м, 10 Н), 7,58 (с, 1 Н).

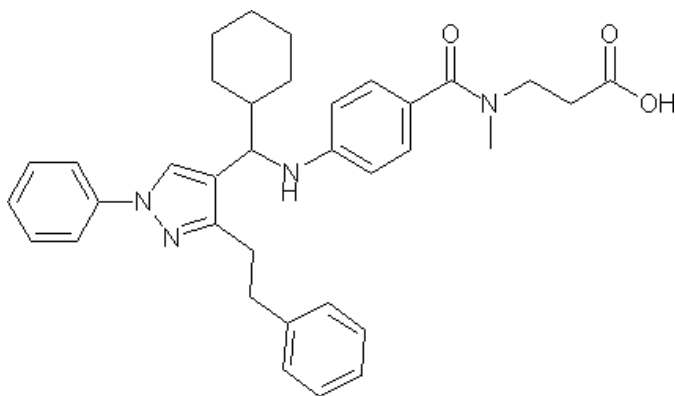
(4) 3-({[4-({циклогексил[1-феніл-3-(2-фенілетил)-1Н-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропанова кислота

Використовуючи циклогексил[1-феніл-3-(2-фенілетил)-1Н-піразол-4-іл]метанол (0,50 г), синтезований вище, і етил 3-({[4-амінофеніл]карбоніл}аміно)пропаноат (0,33 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,31 г, 41%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 2,03 (м, 11 Н), 2,40 - 2,56 (м, 2 Н), 2,67 (т, J=5,7 Гц, 2 Н), 2,91 - 3,07 (м, 2 Н), 3,68 (к, J=5,9 Гц, 2 Н), 4,20 (д, J=7,0 Гц, 1 Н), 6,52 - 6,58 (м, J=8,7 Гц, 3 Н), 6,82 (д, J=8,6 Гц, 2 Н), 7,12 - 7,22 (м, 4 Н), 7,35 - 7,65 (м, 11 Н).

Приклад 16

3-({[4-({циклогексил[1-феніл-3-(2-фенілетил)-1Н-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}(метил)аміно)пропанова кислота

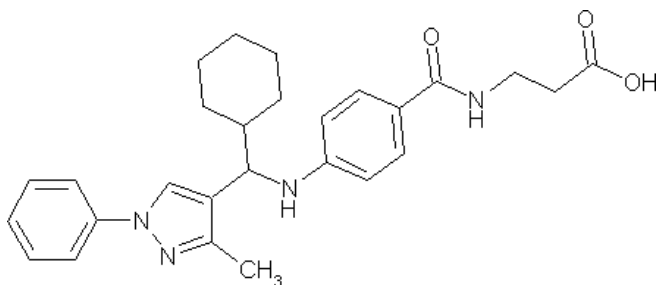


Використовуючи циклогексил[1-феніл-3-(2-фенілетил)-1H-піразол-4-іл]метанол (0,50 г), синтезований в Прикладі 15(3), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,35 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,37 г, 47%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 2,08 (м, 11 Н), 2,44 - 2,59 (м, 2 Н), 2,73 (д, J=6,0 Гц, 2 Н), 2,91 - 3,05 (м, 2 Н), 3,09 (с, 3 Н), 3,73 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 4,19 (д, J=6,8 Гц, 1 Н), 6,53 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,79 - 6,88 (м, 2 Н), 7,12 - 7,58 (м, 11 Н).

Приклад 17

3-[[4-[[циклогексил(3-метил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1) метил 3-метил-1-феніл-1H-піразол-4-карбоксилат

Метил 3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат (14,4 г), синтезований в Прикладі 1, (3) розчиняли в диметилацетаміді (200 мл) додавали фенілборонову кислоту (25,0 г), ацетат міді (36,4 г) і піридин (32 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, до фільтрату додавали 1N хлорводневу кислоту (100 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=10:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (11,4 г, 53%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,56 (с, 3Н), 3,86 (с, 3Н), 7,26-7,70 (м, 5Н), 8,34 (с, 1Н).

(2) 3-метил-1-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід

Метил 3-метил-1-феніл-1H-піразол-4-карбоксилат (11,4 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,8 г, 39%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,59 (с, 3Н), 7,27-7,72 (м, 5Н), 8,34 (с, 1Н), 10,00 (с, 1Н).

(3) циклогексил(3-метил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метанол

3-Метил-1-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід (3,8 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,4 г, 79%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,80-2,20 (м, 11Н), 2,34 (с, 3Н), 3,61 (шс, 1Н), 4,44 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,20-7,80 (м, 6Н).

(4)

3-[[4-[[циклогексил(3-метил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл]аміно}пропанова кислота

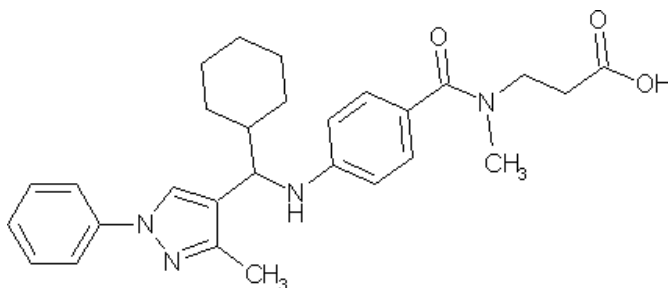
Використовуючи циклогексил(3-метил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метанол (0,14 г), синтезований вище, і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноат (0,15 г), синтезований в

Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,05 г, 31%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,04 - 2,21 (м, 12 Н), 2,36 (с, 3 Н), 2,65 (ш с, 2 Н), 3,67 (ш с, 2 Н), 4,20 (д, J=6,0 Гц, 1 Н), 6,49 (д, J=6,0 Гц, 2 Н), 6,55 - 6,71 (м, 1 Н), 7,14 - 7,74 (м, 8 Н).

5 Приклад 18

3-([4-(циклогексил(3-метил-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)метил)аміно]феніл)карбоніл(метил)амінопропанова кислота



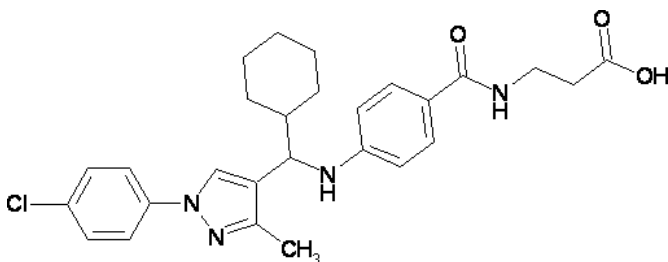
10

Використовуючи циклогексил(3-метил-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)метанол (0,14 г), синтезований в Прикладі 17(3), і етил 3-([4-амінофеніл)карбоніл(метил)аміно]пропаноат (0,15 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,04 г, 23%), як білу тверду речовину.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,87 - 2,10 (м, 12 Н), 2,25 (с, 3 Н), 2,47 (т, J=7,4 Гц, 2 Н), 2,89 (с, 3 Н), 3,51 (т, J=7,4 Гц, 2 Н), 4,16 (т, J=7,6 Гц, 1 Н), 6,22 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,10 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,22 (т, J=7,2 Гц, 1 Н), 7,43 (т, J=8,0 Гц, 1 Н).

Приклад 19

20 3-([4-([1-(4-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл](циклогексил)метил)аміно]феніл)карбоніл(аміно)пропанова кислота



(1) метил 1-(4-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат

25 Використовуючи метил 3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат (6,25 г), синтезований в Прикладі 1(3), 4-хлорфенілборонову кислоту (13,9 г), ацетат міді (16,3 г) і піридин (14,4 мл) і таким же самим чином як в Прикладі 17(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (6,9 г, 62%), як білу тверду речовину.

30 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 2,54 (с, 3 Н), 3,85 (с, 3 Н), 7,43 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 8,31 (с, 1 Н).

(2) 1-(4-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід

Метил 1-(4-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат (6,9 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,1 г, 68%), як блідо-жовту тверду речовину.

35 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,58 (с, 3 Н), 7,46 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,64 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 8,31 (с, 1 Н), 10,00 (с, 1 Н).

(3) [1-(4-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл](циклогексил)метанол

1-(4-Хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід (4,2 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,9 г, 85%), як білу тверду речовину.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,88 - 2,00 (м, 11 Н), 2,32 (с, 3 Н), 3,59 (ш с, 1 Н), 4,43 (д, J=7,2 Гц, 1 Н), 7,38 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,58 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,76 (с, 1 Н).

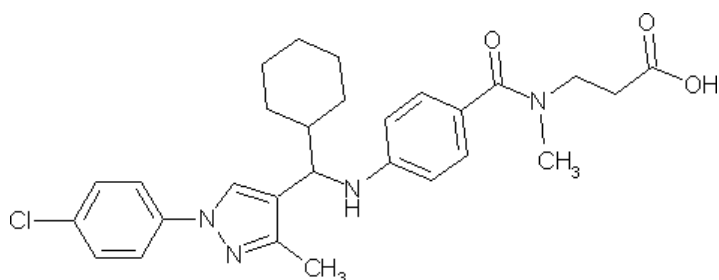
(4) 3-([4-([1-(4-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл](циклогексил)метил)аміно]феніл)карбоніл(аміно)пропанова кислота

Використовуючи [1-(4-хлорфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл](циклогексил)метанол (0,46 г), синтезований вище, і етил 3-[[4-(амінофеніл)карбоніл]аміно]пропаноат (0,35 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,42 г, 57%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,86 - 2,09 (м, 12 H), 2,24 (с, 3 H), 2,41 (т, J=7,1 Гц, 2 H), 3,28 - 3,44 (м, 2 H), 4,20 (т, J=7,7 Гц, 1 H), 6,33 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,58 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,39 - 7,60 (м, 4 H), 7,73 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,92 - 8,09 (м, 1 H), 8,29 (с, 1 H).

Приклад 20

3-[[4-[[1-(4-хлорфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

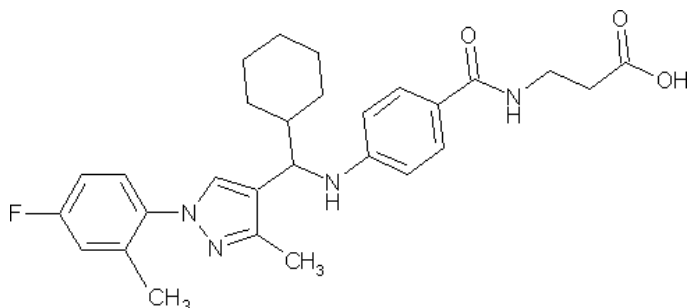


Використовуючи [1-(4-хлорфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл](циклогексил)метанол (0,46 г), синтезований в Прикладі 19(3), і етил 3-[[4-(амінофеніл)карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,25 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,41 г, 57%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,75 - 2,07 (м, 12 H), 2,23 (с, 5 H), 2,85 (ш с, 3 H), 3,39 - 3,57 (м, 2 H), 4,13 (ш с, 1 H), 6,20 (д, J=7,0 Гц, 1 H), 6,56 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,09 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,46 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,71 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 8,28 (с, 1 H).

Приклад 21

3-[[4-[[1-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



25

(1) метил 1-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат

Використовуючи метил 3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат (6,25 г), синтезований в Прикладі 1(3), і 4-фтор-2-метилфенілборонову кислоту (13,9 г) і таким же самим чином як в Прикладі 17(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (7,5 г, 68%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,26 (с, 3 H), 2,54 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H), 6,80 - 7,35 (м, 3 H), 7,97 (с, 1 H).

(2) 1-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-карбальдегід

Метил 1-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат (7,5 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,3 г, 83%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,24 (с, 3 H), 2,57 (с, 3 H), 6,90 - 7,39 (м, 3 H), 7,99 (с, 1 H), 10,00 (с, 1 H).

(3) циклогексил[1-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метанол

1-(4-Фтор-2-метилфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-карбальдегід (4,3 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (6,1 г, 98%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,88 - 2,00 (м, 11 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,32 (с, 3 Н), 4,44 (дд, J=7,3, 3,3 Гц, 1 Н), 6,91 - 7,30 (м, 3 Н), 7,41 (с, 1 Н).

(4) 3-({[4-({[1-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл](циклогексил)метил]аміно}феніл)карбоніл]аміно}пропанова кислота

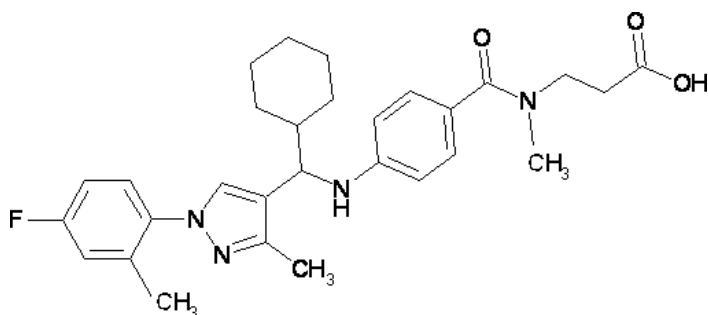
5 Використовуючи циклогексил[1-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метанол (0,50 г), синтезований вище, і етил 3-{{[4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноат (0,55 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,52 г, 70%), як білу тверду речовину.

10 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,87 - 2,00 (м, 12 Н), 2,12 (с, 3 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,34 (т, J=7,1 Гц, 2 Н), 3,22 - 3,45 (м, 2 Н), 4,21 (т, J=7,7 Гц, 1 Н), 6,31 (д, J=8,1 Гц, 1 Н), 6,59 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 7,10 - 7,31 (м, 3 Н), 7,51 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,76 (с, 1 Н), 8,11 (с, 1 Н).

Приклад 22

3-{{[4-({[1-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл](циклогексил)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

15



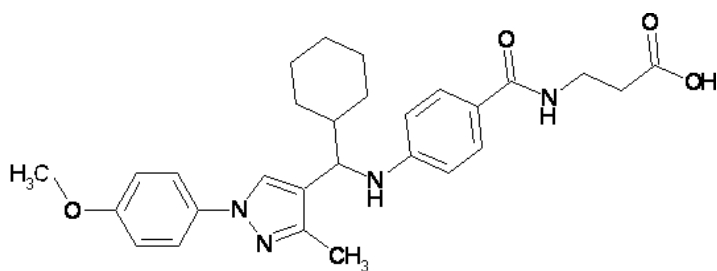
20 Використовуючи циклогексил[1-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метанол (0,50 г), синтезований в Прикладі 21(3), і етил 3-{{[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,39 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,48 г, 60%), як білу тверду речовину.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,87 - 1,84 (м, 12 Н), 2,10 (с, 3 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,48 - 2,50 (м, 2 Н), 2,91 (с, 3 Н), 3,52 (м, 2 Н), 4,16 (д, J=9,0 Гц, 1 Н), 6,59 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,00 - 7,32 (м, 6 Н), 7,75 (с, 1 Н).

Приклад 23

3-({[4-({[циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метил]аміно}феніл)карбоніл]аміно}пропанова кислота

30



(1) метил 1-(4-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат

35 Використовуючи метил 3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат (5,7 г), синтезований в Прикладі 1(3), і 4-метоксифенілборонову кислоту (12,4 г) і таким же самим чином як в Прикладі 17(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (6,5 г, 65%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,55 (с, 3 Н), 3,83 (с, 3 Н), 3,85 (с, 3 Н), 6,97 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,57 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 8,23 (с, 1 Н).

(2) 1-(4-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід

40 Метил 1-(4-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат (6,6 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,1 г, 78%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,58 (с, 3 Н), 3,86 (с, 3 Н), 6,99 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,59 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 8,24 (с, 1 Н), 9,98 (с, 1 Н).

(3) циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метанол

1-(4-Метоксифеніл)-3-метил-1H-піразол-4-карбальдегід (4,3 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (7,1 г, 98%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,88 - 1,97 (м, 11 H), 2,33 (с, 3 H), 3,59 (ш с, 1 H), 3,83 (с, 3 H), 4,43 (дд, J=7,3, 3,0 Гц, 1 H), 6,94 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,53 (д, J=9,2 Гц, 2 H), 7,70 (с, 1 H).

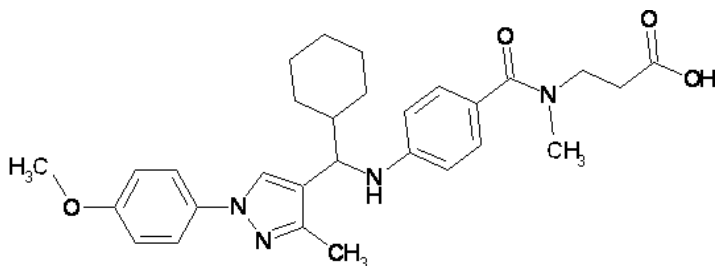
(4) 3-({[4-(циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропанова кислота

Використовуючи циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метанол (0,68 г), синтезований вище, і етил 3-{{[4-(амінофеніл)карбоніл]аміно}пропаноат (0,55 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,44 г, 39%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,89 - 2,08 (м, 12 H), 2,22 (с, 3 H), 2,34 - 2,45 (м, 2 H), 3,44 - 3,60 (м, 2H), 3,76 (с, 3 H), 4,07 - 4,27 (м, 1 H), 6,30 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 6,58 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 6,99 (д, J=9,2 Гц, 2 H), 7,51 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,60 (д, J=9,2 Гц, 2 H), 8,03 (ш с, 1 H), 8,14 (с, 1 H).

Приклад 24

3-{{[4-(циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота

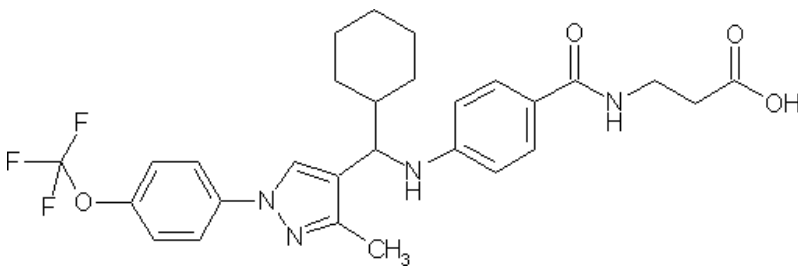


Використовуючи циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метанол (0,68 г), синтезований в Прикладі 23(3), і етил 3-{{[4-(амінофеніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,42 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,28 г, 24%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,87 - 2,10 (м, 12 H), 2,23 (с, 3 H), 2,45-2,50 (м, 2H), 2,90 (с, 3 H), 3,44 - 3,60 (м, 2 H), 3,77 (с, 3 H), 4,13-4,15 (м, 1 H), 6,21 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,99 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,10 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,60 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 8,14 (с, 1 H).

Приклад 25

3-{{[4-(циклогексил[3-метил-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно}пропанова кислота



(1) метил 3-метил-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксилат

Використовуючи метил 3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат (6,8 г), синтезований в Прикладі 1(3), і 4-трифторметоксифенілборонову кислоту (20,0 г) і таким же самим чином як в Прикладі 17(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (3,9 г, 27%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,55 (с, 3 H), 3,86 (с, 3 H), 7,32 (д, J=9,2 Гц, 2 H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 2 H), 8,32 (с, 1 H).

(2) 3-метил-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-карбальдегід

Метил 3-метил-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксилат (3,9 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,3 г, 66%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,59 (с, 3 H), 7,36 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,73 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 8,32 (с, 1 H), 10,01 (с, 1 H).

(3) циклогексил{3-метил-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}метанол

3-Метил-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-карбальдегід (2,6 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,2 г, 72%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,89 - 1,91 (м, 11 Н), 2,33 (с, 3 Н), 4,44 (дд, J=7,2, 3,0 Гц, 1 Н), 7,26 (д, J=9,2 Гц, 2 Н), 7,66 (д, J=9,2 Гц, 2 Н), 7,77 (с, 1 Н).

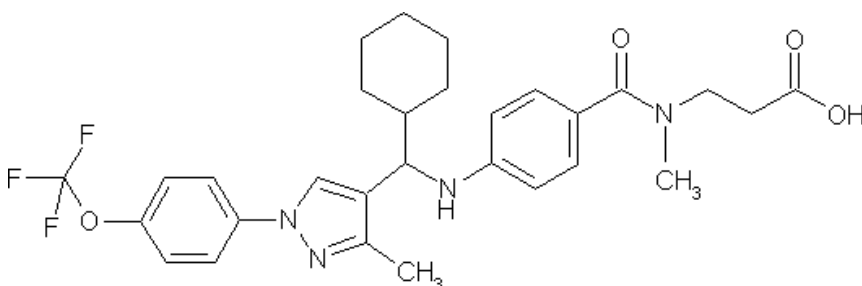
(4) 3-[[4-[(циклогексил{3-метил-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропанова кислота

Використовуючи циклогексил{3-метил-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}метанол (0,59 г), синтезований вище, і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл)аміно]пропаноат (0,55 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,50 г, 55%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,85 - 2,11 (м, 11 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,39 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 3,30 - 3,43 (м, 2 Н), 4,20 (т, J=7,6 Гц, 1 Н), 6,34 (д, J=7,6 Гц, 1 Н), 6,58 (д, J=8,3 Гц, 2 Н), 7,34 - 7,61 (м, 4 Н), 7,82 (д, J=9,1 Гц, 2 Н), 8,02 (ш с, 1Н).

Приклад 26

3-[[4-[(циклогексил{3-метил-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота

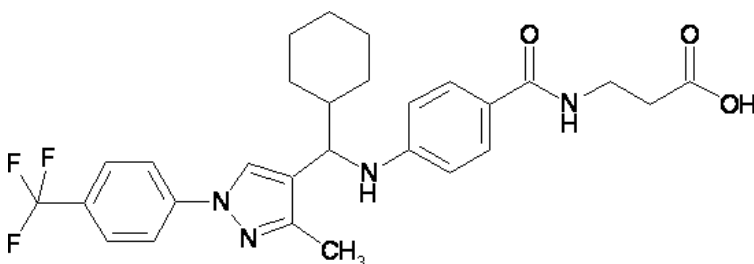


Використовуючи циклогексил{3-метил-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}метанол (0,97 г), синтезований в Прикладі 25(3), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл)(метил)аміно]пропаноат (0,63 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,3 г, 63%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,89 - 2,06 (м, 11 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,40 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,28 - 3,45 (м, 5 Н), 4,20 (т, J=7,8 Гц, 1 Н), 6,34 (д, J=7,6 Гц, 1 Н), 6,58 (д, J=9,1 Гц, 2 Н), 7,35 - 7,57 (м, 4 Н), 7,82 (д, J=9,1 Гц, 2 Н), 8,01 (шс, 1 Н).

Приклад 27

3-[[4-[(циклогексил{3-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропанова кислота



(1) метил 3-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-карбоксилат

Використовуючи неочищений продукт, метил 3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат, (8,9 г), синтезований в Прикладі 1(3), і 4-трифторметилфенілборонову кислоту (13,3 г) і таким же самим чином як в Прикладі 17(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (2,0 г, 11%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,56 (с, 3 Н), 3,87 (с, 3 Н), 7,72 (д, J=9,2 Гц, 2 Н), 7,82 (д, J=9,2 Гц, 2 Н), 8,41 (с, 1 Н).

(2) 3-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-карбальдегід

Метил 3-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-карбоксилат (2,0 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,6 г, 30%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,56 (с, 3 Н), 7,72 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,82 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 8,40 (с, 1 Н), 9,98 (с, 1 Н).

(3) циклогексил{3-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}метанол

3-Метил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-карбальдегід (0,6 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,7 г, 93%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,90 - 1,98 (м, 11 Н), 2,34 (с, 3 Н), 3,53 - 3,69 (м, 1 Н), 4,46 (д, J=7,0 Гц, 1 Н), 7,67 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,77 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,85 (с, 1 Н).

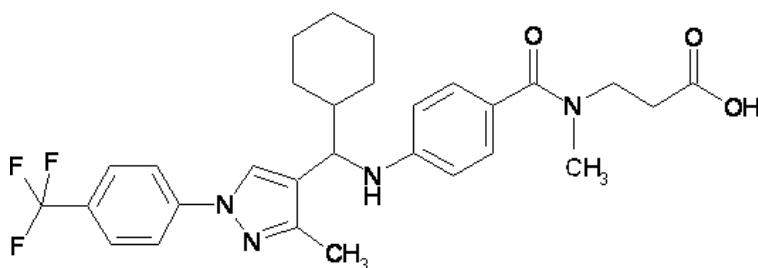
(4) 3-[(4-{[циклогексил{3-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)аміно]пропанова кислота

Використовуючи циклогексил{3-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}метанол (0,36 г), синтезований вище, і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл)аміно]пропаноат (0,38 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (77,5 мг, 7%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,90 - 2,12 (м, 11 Н), 2,26 (с, 3 Н), 2,41 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 3,23 - 3,44 (м, 2 Н), 4,22 (т, J=7,6 Гц, 1 Н), 6,36 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,60 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 7,52 - 7,80 (м, 4 Н), 7,93 (д, J=6,0 Гц, 2 Н), 7,97 - 8,10 (с, 1 Н).

Приклад 28

3-[(4-{[циклогексил{3-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота

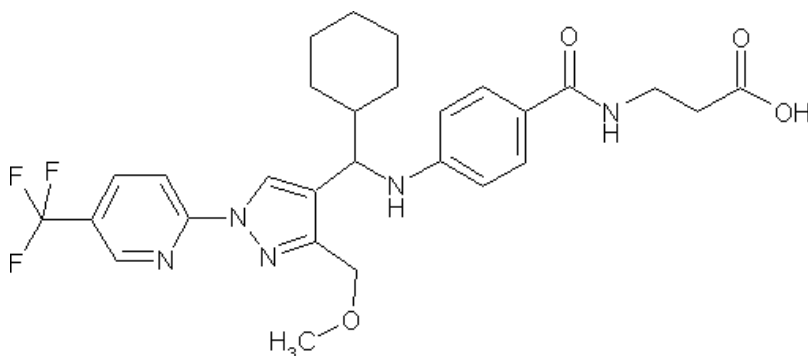


Використовуючи циклогексил{3-метил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}метанол (0,36 г), синтезований в Прикладі 27(3), і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл)(метил)аміно]пропаноат (0,40 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,20 г, 35%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,81 - 2,10 (м, 11 Н), 2,28 (с, 3 Н), 2,42 - 2,50 (м, 2 Н), 2,90 (с, 3 Н), 3,52 (т, J=7,3 Гц, 2 Н), 4,18 (т, J=7,5 Гц, 1 Н), 6,26 (д, J=7,7 Гц, 1 Н), 6,59 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,11 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,80 (д, 2 Н), 7,94 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 8,43 (с, 1 Н).

Приклад 29

3-[(4-{[циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)аміно]пропанова кислота



(1) метил 3-(метоксиметил)-1H-піразол-4-карбоксилат

Суміш метил 4-метоксіяцетатату (25,0 г) і диметилформаміду диметилацеталу (22,9 мл) перемішували при 100 °С протягом 2 г і суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури. До реакційної суміші додавали етанол (250 мл) і моногідрат гідазину (8,3 мл) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 12 г. Після самовільного охолодження, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і до залишку додавали воду. Суміш

екстрагували етилацетатом одержуючи неочищений продукт (25,08 г), метил 3-метоксиметил-1H-піразол-4-карбоксилат, як блідо-жовту тверду речовину. Представлена сполука безпосередньо використовувалась для наступної реакції.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,51 (с, 3 Н), 3,84 (с, 3 Н), 4,85 (с, 2 Н), 7,99 (с, 1 Н).

(2) метил 3-(метоксиметил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-карбоксилат

Використовуючи метил 3-(метоксиметил)-1H-піразол-4-карбоксилат (7,4 г), синтезований вище, і 2-хлор-5-трифторметилпіридин (5,8 г) і таким же самим чином як в Прикладі 1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (5,2 г, 38%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,54 (с, 3 Н), 3,89 (с, 3 Н), 4,83 (с, 2 Н), 7,90 - 8,36 (м, 2 Н), 8,70 (с, 1 Н), 9,06 (с, 1 Н).

(3) 3-(метоксиметил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-карбальдегід

Метил 3-(метоксиметил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-карбоксилат (5,2 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,9 г, 40%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,53 (с, 3 Н), 4,83 (с, 2 Н), 8,05 - 8,25 (м, 2 Н), 8,72 (с, 1 Н), 9,11 (с, 1 Н), 10,10 (с, 1 Н).

(4) циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}метанол 3-(Метоксиметил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-карбальдегід (1,9 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,4 г, 99%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,90 - 2,25 (м, 11 Н), 3,02 (д, J=6,0 Гц, 1 Н), 3,46 (с, 3 Н), 4,43 (дд, J=7,7, 6,0 Гц, 1 Н), 4,52 - 4,69 (м, 2 Н), 7,93 - 8,11 (м, 2 Н), 8,44 (с, 1 Н), 8,65 (с, 1 Н).

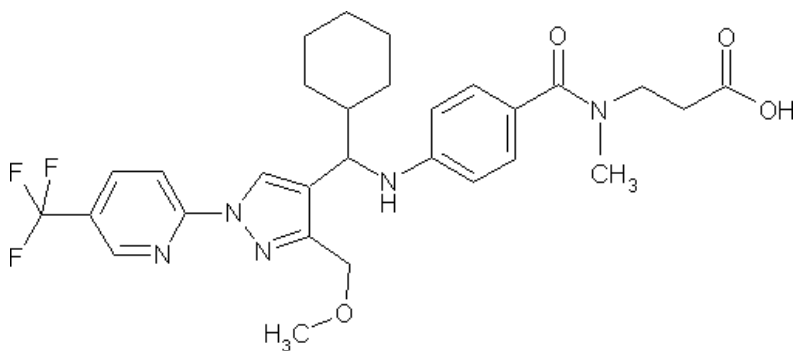
(5) 3-[[4-[(циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

Використовуючи циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}метанол (1,2 г), синтезований вище, і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно]пропаноат (0,94 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,19 г, 10%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 1,90 - 2,10 (м, 11 Н), 2,40 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 3,24 - 3,45 (м, 5 Н), 4,28 - 4,71 (м, 3 Н), 6,37 (д, J=8,9 Гц, 1 Н), 6,64 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 7,51 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 8,00 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 8,33 (дд, J=9,0, 2,3 Гц, 1 Н).

Приклад 30

3-[[4-[(циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

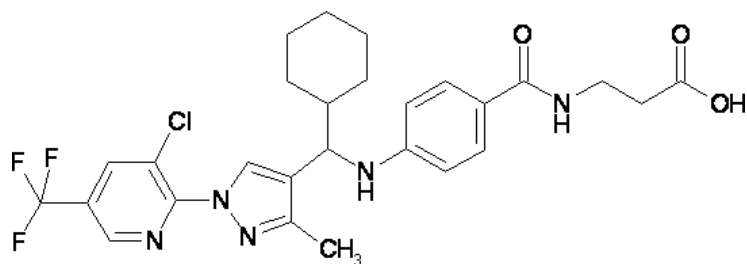


Використовуючи циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}метанол (1,2 г), синтезований в Прикладі 29(4), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (1,0 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,17 г, 8%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,89 - 2,09 (м, 11 Н), 2,40 - 2,52 (м, 2 Н), 2,89 (с, 3 Н), 3,33 (с, 3 Н), 3,51 (т, J=7,3 Гц, 2 Н), 4,28 - 4,74 (м, 3 Н), 6,27 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 6,64 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,09 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 8,01 (д, J=8,9 Гц, 1 Н), 8,33 (дд, J=9,0, 2,3 Гц, 1 Н), 8,58 (с, 1 Н), 8,83 (с, 1 Н).

Приклад 31

3-[[4-[[1-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-3-метил-1H-піразол-4-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



(1) метил 1-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат

Використовуючи метил 3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат (3,8 г), синтезований в Прикладі 1(3), і 2,3-дихлор-5-трифторметилпіридин (5,8 г) і таким же самим чином як в Прикладі 1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (7,0 г, 78%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,60 (с, 3 H), 3,88 (с, 3 H), 8,16 (д, J=1,5 Гц, 1 H), 8,67 - 8,72 (м, 2 H).

(2) 1-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-3-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід

До розчину (150 мл) метил 1-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилату (7,0 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані по краплям при 0 °С додавали діізобутилалюмогідрид (1,5М толуольний розчин, 58,4 мл). Після перемішування 30 хв, реакційну суміш виливали у 2N хлорводневу кислоту 0 °С і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію, і розчинник упарювали. Залишок обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,7 г, 27%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,63 (с, 3 H), 8,19 (с, 1 H), 8,70 - 8,73 (м, 2 H), 10,07 (с, 1 H).

(3) {1-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-3-метил-1Н-піразол-4-іл}(циклогексил)метанол

1-[3-Хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-3-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід (1,7 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,5 г, 66%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 2,02 (м, 11 H), 2,39 (с, 3 H), 4,47 (д, J=7,2 Гц, 1 H), 8,05 - 8,14 (м, 1 H), 8,18 (с, 1 H), 8,66 (с, 2 H).

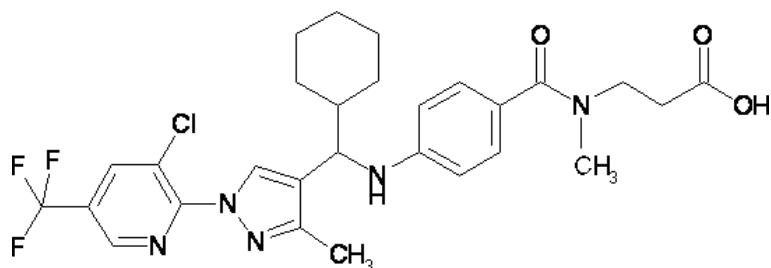
(4) 3-{{{4-[[{1-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-3-метил-1Н-піразол-4-іл}(циклогексил)метил]аміно}феніл}карбоніл]аміно}пропанова кислота

Використовуючи {1-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-3-метил-1Н-піразол-4-іл}(циклогексил)метанол (0,74 г), синтезований вище, і етил 3-{{{4-амінофеніл}карбоніл]аміно}пропаноат (0,57 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,11 г, 10%), як аморфну блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 - 1,98 (м, 11 H), 2,37 (с, 3 H), 2,50 - 2,72 (м, 2 H), 3,44 - 3,75 (м, 2 H), 4,24 (д, J=6,2 Гц, 1 H), 6,51 (д, J=8,1 Гц, 2 H), 6,66 (ш с, 1 H), 6,89 (ш с, 1 H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 2 H), 7,98 - 8,20 (м, 2 H), 8,60 (с, 1 H).

Приклад 32

3-{{{4-[[{1-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-3-метил-1Н-піразол-4-іл}(циклогексил)метил]аміно}феніл}карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

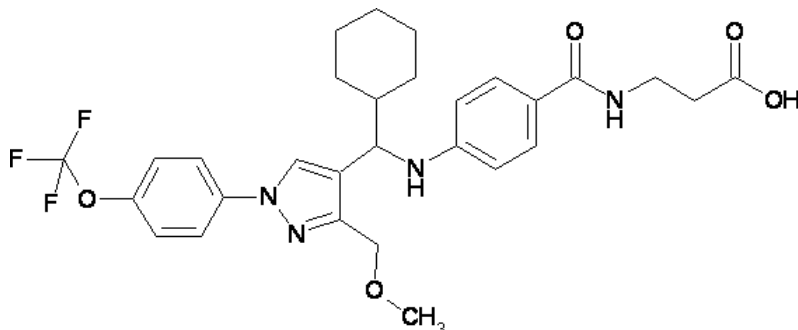


Використовуючи {1-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-3-метил-1Н-піразол-4-іл}(циклогексил)метанол (0,74 г), синтезований в Прикладі 31(3), і етил 3-{{{4-амінофеніл}карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,60 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (54,4 мг, 5%), як аморфну блідо-жовту тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,94 - 1,98 (м, 11 Н), 2,36 (с, 3 Н), 2,58 - 2,74 (м, 2 Н), 3,04 (с, 3 Н), 3,59 - 3,82 (м, 2 Н), 4,23 (д,  $J=6,0$  Гц, 1 Н), 6,55 (д,  $J=8,5$  Гц, 2 Н), 7,01 (ш с, 1 Н), 7,21 (д,  $J=8,5$  Гц, 2 Н), 8,08 (с, 1 Н), 8,13 (с, 1 Н), 8,63 (с, 1 Н).

Приклад 33

- 5 3-[(4-[(циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)аміно]пропанова кислота



- 10 (1) метил 3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксилат

Використовуючи метил 4-меток시아цетат (3,2 г), диметилформамід диметилацеталь (2,9 мл) і 4-трифторметоксифенілгідразину гідрохлорид (5,0 г) і таким же самим чином як в Прикладі 15(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (3,4 г, 47%), як білу тверду речовину.

- 15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 3,46 (с, 3 Н), 3,89 (с, 3 Н), 4,70 (с, 2 Н), 7,37 (д,  $J=9,0$  Гц, 2Н), 7,73 (д,  $J=9,0$  Гц, 2Н), 8,08 (с, 1 Н).

(2) 3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбальдегід

- 20 Метил 3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбоксилат (3,4 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,9 г, 93%), як блідо-жовту тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 3,41 (с, 3 Н), 4,70 (с, 2 Н), 7,37 - 8,08 (м, 5 Н), 10,00 (с, 1 Н).

(3) циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл}метанол

- 25 3-(Метоксиметил)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбальдегід (2,9 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,8 г, 77%), як блідо-жовту тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,73 - 2,28 (м, 11 Н), 3,41 (с, 3 Н), 4,30 - 4,53 (м, 3 Н), 7,33 (д,  $J=8,5$  Гц, 2 Н), 7,55 - 7,75 (м, 3 Н).

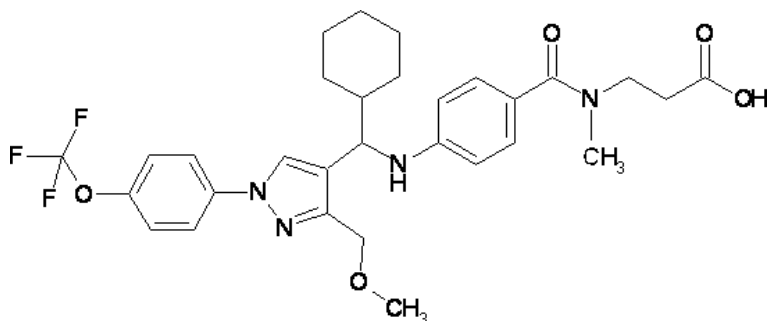
(4) 3-[(4-[(циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)аміно]пропанова кислота

- 30 Використовуючи циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл}метанол (0,75 г), синтезований вище, і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл]амінопропаноат (0,55 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,43 г, 39%), як безбарвну тверду речовину.

- 35  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м.ч. 0,90 - 2,08 (м, 11 Н), 2,43 (т,  $J=7,1$  Гц, 2 Н), 3,25 - 3,49 (м, 5 Н), 4,29 - 4,31 (м, 1 Н), 4,39 - 4,59 (м, 2 Н), 6,43 (д,  $J=8,5$  Гц, 1 Н), 6,63 (д,  $J=8,9$  Гц, 2 Н), 7,45 - 7,58 (м, 4 Н), 7,63 - 7,77 (м, 3 Н), 7,94 - 8,09 (м, 1 Н).

Приклад 34

- 40 3-[(4-[(циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота

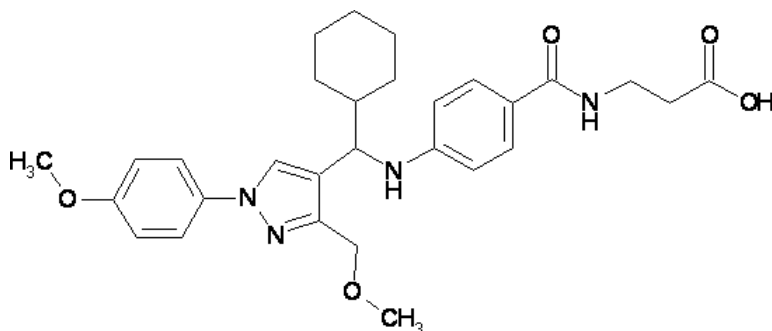


Використовуючи циклогексил[3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]метанол (0,75 г), синтезований в Прикладі 33(3), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,59 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,42 г, 39%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,87 - 2,12 (м, 11 H), 2,40 - 2,50 (м, 2 H), 2,90 (с, 3 H), 3,31 (с, 3 H), 3,52 (т, J=7,2 Гц, 2 H), 4,21 - 4,36 (м, 1 H), 4,36 - 4,59 (м, 2 H), 6,32 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 6,62 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,09 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,51 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,64 - 7,79 (м, 3 H).

Приклад 35

3-[[4-((циклогексил[3-(метоксиметил)-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



(1) метил 3-(метоксиметил)-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Використовуючи метил 4-метоксиацетат (5,8 г), диметилформамід диметилацеталь (5,4 мл) і 4-метоксифенілгідрозин гідрохлорид (7,0 г) і таким же самим чином як в Прикладі 15(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (5,5 г, 50%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,42 (с, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 3,88 (с, 3 H), 4,64 (с, 2 H), 7,00 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,53 (д, J=9,0 Гц, 2H), 8,05 (с, 1 H).

(2) 3-(метоксиметил)-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбальдегід

Метил 3-(метоксиметил)-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат (2,8 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,0 г, 83%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,42 (с, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 4,64 (с, 2 H), 7,00 - 8,05 (м, 5 H), 10,00 (с, 1 H).

(3) циклогексил[3-(метоксиметил)-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метанол

3-(Метоксиметил)-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбальдегід (2,0 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,1 г, 77%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,73 - 2,28 (м, 11 H), 3,36 (с, 3 H), 3,86 (с, 3 H), 4,30 - 4,53 (м, 3 H), 6,97 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,44 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,59 (с, 1H).

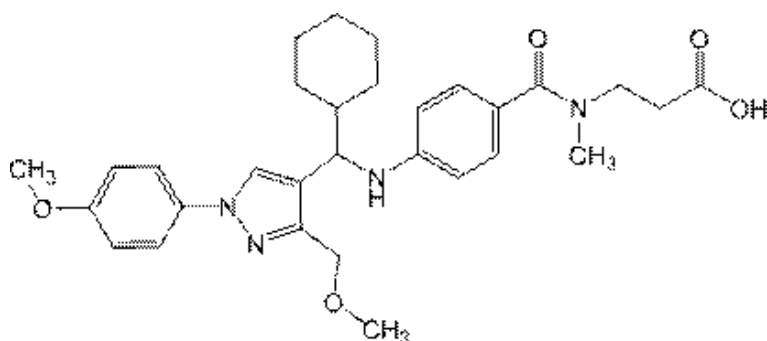
(4) 3-[[4-((циклогексил[3-(метоксиметил)-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

Використовуючи циклогексил[3-(метоксиметил)-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метанол (0,75 г), синтезований вище, і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно]пропаноат (0,54 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,39 г, 33%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,89 - 2,11 (м, 11 H), 2,44 (т, J=7,2 Гц, 2 H), 3,32 - 3,46 (м, 2 H), 3,80 (с, 3 H), 4,22 - 4,56 (м, 3 H), 6,40 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 6,62 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,04 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,36 - 7,55 (м, 4 H), 7,57 (с, 1 H), 8,01 (с, 1 H).

Приклад 36

3-[[4-((циклогексил[3-(метоксиметил)-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

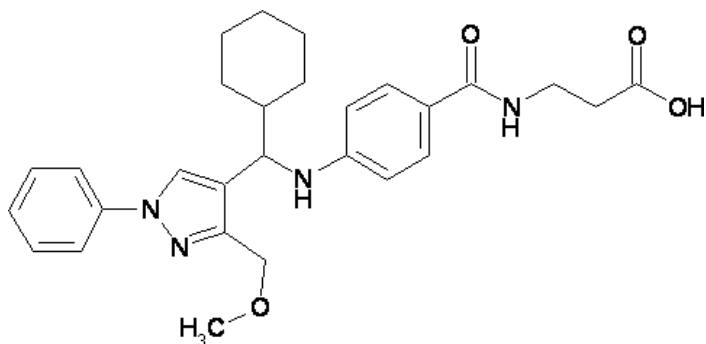


Використовуючи циклогексил[3-(метоксиметил)-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метанол (0,75 г), синтезований в Прикладі 35(3), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)амінопропаноат (0,57 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,44 г, 36%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,90 - 2,12 (м, 11 Н), 2,42 - 2,50 (м, 2 Н), 2,91 (с, 3 Н), 3,26 (с, 3 Н), 3,52 (т, J=7,4 Гц, 2 Н), 3,80 (с, 3 Н), 4,14 - 4,54 (м, 3 Н), 6,29 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 6,62 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,97 - 7,19 (м, 4 Н), 7,44 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 7,58 (с, 1 Н).

Приклад 37

3-([4-((циклогексил[3-(метоксиметил)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл)амінопропанова кислота



(1) метил 3-(метоксиметил)-1-феніл-1H-піразол-4-карбоксилат

Використовуючи метил 4-метоксиацетат (7,9 г), диметилформамід диметилацеталь (7,2 мл) і фенілгідазину гідрохлорид (5,8 г) і таким же самим чином як в Прикладі 15(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (7,3 г, 55%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,44 (с, 3 Н), 3,89 (с, 3 Н), 4,68 (с, 2 Н), 7,30 - 7,70 (м, 5 Н), 8,08 (с, 1 Н).

(2) 3-(метоксиметил)-1-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід

Метил 3-(метоксиметил)-1-феніл-1H-піразол-4-карбоксилат (3,5 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(5) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,5 г, 82%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,45 (с, 3 Н), 4,67 (с, 2 Н), 7,40 - 8,20 (м, 6 Н), 10,08 (с, 1 Н).

(3) циклогексил[3-(метоксиметил)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]метанол

3-(Метоксиметил)-1-феніл-1H-піразол-4-карбальдегід (2,5 г), синтезований вище, обробляли таким же самим чином як в Прикладі 1(6) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,1 г, 75%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,73 - 2,40 (м, 11 Н), 3,38 (с, 3 Н), 4,40 (с, 2 Н), 4,42 - 4,55 (м, 1 Н), 7,27 - 7,70 (м, 6Н).

(4)

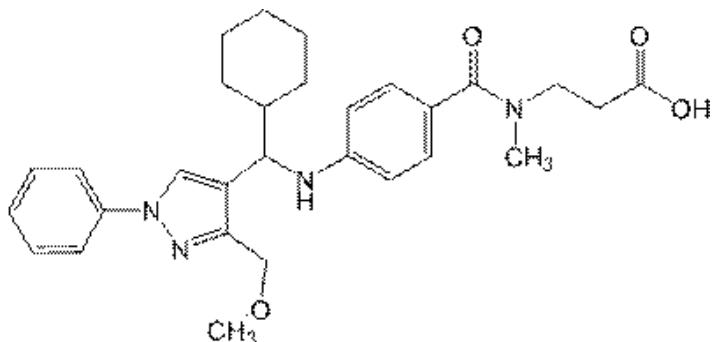
3-([4-((циклогексил[3-(метоксиметил)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл)амінопропанова кислота

Використовуючи циклогексил[3-(метоксиметил)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]метанол (0,50 г), синтезований вище, і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]амінопропаноат (0,39 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,37 г, 46%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,97 - 2,17 (м, 11 Н), 2,58 - 2,78 (м, 2 Н), 3,34 (с, 3 Н), 3,58 - 3,76 (м, 2 Н), 4,21 - 4,51 (м, 3 Н), 6,51 - 6,71 (м, 3 Н), 7,36 - 7,74 (м, 8 Н).

## Приклад 38

3-[[4-((циклогексил[3-(метоксиметил)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



5

Використовуючи циклогексил[3-(метоксиметил)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]метанол (0,50 г), синтезований в Прикладі 37(3), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,42 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,33 г, 39%), як білу тверду речовину.

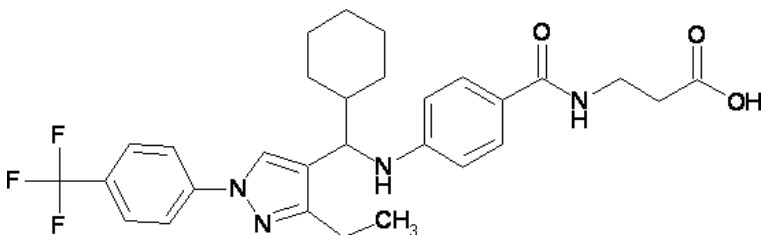
10

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 - 2,11 (м, 11 H), 2,61 - 2,79 (м, 2 H), 3,07 (с, 3 H), 3,34 (с, 3 H), 3,72 (т, J=6,5 Гц, 2 H), 4,25 - 4,46 (м, 3 H), 6,57 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,35 - 7,61 (м, 8 H).

## Приклад 39

3-[[4-((циклогексил[3-етил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

15



## (1) метил 3-етил-1H-піразол-4-карбоксилат

20

Використовуючи метил 3-оксопентаноат (6,5 г) і таким же самим чином як в Прикладі 1(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (7,0 г, 91%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,32 (т, J=7,6 Гц, 3 H), 3,02 (к, J=7,6 Гц, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 7,96 (с, 1 H), 11,28 (ш с, 1 H).

## (2) метил 3-етил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-карбоксилат

25

Використовуючи метил 3-етил-1H-піразол-4-карбоксилат (4,6 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 17(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (6,0 г, 67%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,33 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 2,99 (к, J=7,5 Гц, 2 H), 3,87 (с, 3 H), 7,71-7,74 (м, 2 H), 7,82-7,85 (м, 2 H), 8,41 (с, 1 H).

## (3) 3-етил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-карбальдегід

30

Використовуючи метил 3-етил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-карбоксилат (6,0 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(5), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (4,2 г, 78%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,37 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 3,00 (к, J=7,4 Гц, 2 H), 7,74-7,77 (м, 2 H), 7,84-7,87 (м, 2 H), 8,42 (с, 1 H), 10,03 (с, 1 H).

35

## (4) циклогексил[3-етил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл]метанол

Використовуючи 3-етил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-карбальдегід (1,6 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(6), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,9 г, 91%), як білу тверду речовину.

40

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,86-1,43 (м, 8 H), 1,52-1,90 (м, 5 H), 2,05 (шс, 1 H), 2,72 (к, J=7,5 Гц, 2 H), 4,46 (дд, J=7,2, 3,0 Гц, 1 H), 7,60-7,71 (м, 2 H), 7,71-7,82 (м, 2 H), 7,86 (с, 1 H).

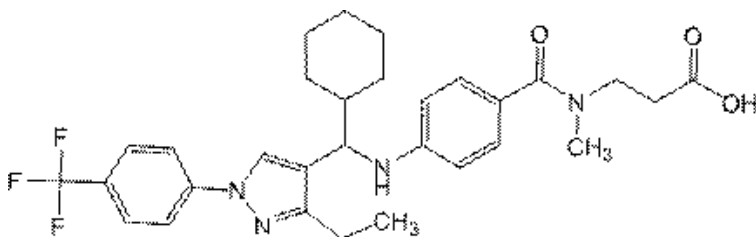
(5) 3-[[4-((циклогексил[3-етил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл]метил)аміно)бензоіл]аміно]пропанова кислота

Використовуючи циклогексил{3-етил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}метанол (0,90 г), синтезований вище, і етил 3-[[4-(4-амінофеніл)карбоніл]аміно]пропаноат (0,75 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (82 мг, 6%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,09-1,32 (м, 8 H), 1,45-1,83 (м, 5 H), 1,93-2,11 (м, 1 H), 2,37 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 2,68 (кд, J=7,5, 4,0 Гц, 2 H), 3,35 (к, J=5,7 Гц, 2 H), 4,23 (т, J=7,8 Гц, 1 H), 6,33 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,60 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,52 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,81 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,87-7,98 (м, 2 H), 7,98-8,12 (м, 1 H), 8,43 (с, 1 H).

Приклад 40

3-[[4-[(циклогексил{3-етил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

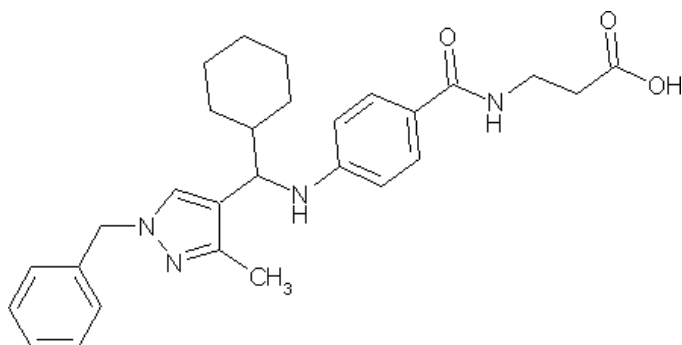


Використовуючи циклогексил{3-етил-1-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}метанол (0,90 г), синтезований в Прикладі 39(4), і етил 3-[[4-(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,75 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (85 мг, 6%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,88-1,24 (м, 8 H), 1,46-1,80 (м, 5 H), 1,92-2,09 (м, 1 H), 2,46 (т, J=7,5 Гц, 2 H), 2,68 (кд, J=7,5, 3,3 Гц, 2 H), 2,98 (с, 3 H), 3,50 (т, J=7,2 Гц, 2 H), 4,20 (т, J=7,4 Гц, 1 H), 6,22 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 6,60 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,10 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,81 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,86-8,05 (м, 2 H), 8,43 (с, 1 H).

Приклад 41

3-[[4-[(1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл)(циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



(1) метил 1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат

Метил 3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат (5,1 г), синтезований в Прикладі 1(3), розчиняли в диметилформаміді (50 мл) і при кімнатній температурі додавали карбонат калію (5,3 г) і бензилбромід (4,6 мл) і суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (5,9 г, 71%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,48 (с, 3 H), 3,78 (с, 3 H), 5,22 (с, 2 H), 6,96 - 7,45 (м, 5 H), 7,77 (с, 1 H).

(2) 1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-карбальдегід

Використовуючи метил 1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат (5,9 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(5), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (5,0 г, 96%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,50 (с, 3 H), 5,25 (с, 2 H), 6,96 - 7,45 (м, 5 H), 7,76 (с, 1 H), 9,85 (с, 1H).

(3) (1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)(циклогексил)метанол

Використовуючи 1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід (5,0 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(6), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (3,3 г, 47%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,75 - 1,97 (м, 11 Н), 2,25 (с, 3 Н), 4,34 (д, J=7,4, 3,3 Гц, 1 Н), 5,20 (с, 2Н), 7,00 - 7,50 (м, 6 Н).

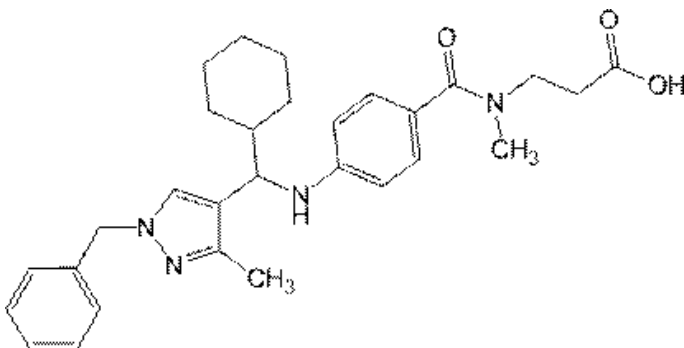
(4) 3-[[4-[[1-бензил-3-метил-1H-піразол-4-іл](циклогексил)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота

Використовуючи (1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)(циклогексил)метанол (1,0 г), синтезований вище, і етил 3-[[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно]пропаноат (0,62 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (28,6 мг, 4%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,77 - 2,01 (м, 11 Н), 2,12 (с, 3 Н), 2,38 - 2,46 (м, 2 Н), 3,35 - 3,44 (м, 2 Н), 3,99 - 4,21 (м, 1 Н), 5,11 - 5,19 (м, 2 Н), 6,25 (д, J=9,0 Гц, 1 Н), 6,52 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,04 (дд, J=7,5, 1,9 Гц, 2 Н), 7,25 - 7,60 (м, 6 Н), 7,99 (с, 1 Н).

### Приклад 42

3-[[4-[(1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)(циклогексил)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

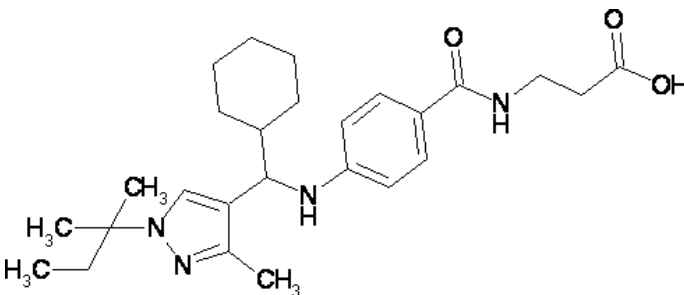


Використовуючи (1-бензил-3-метил-1Н-піразол-4-іл)(циклогексил)метанол (0,65 г), синтезований в Прикладі 41(3), і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,65 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (18,2 мг, 2%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 1,14 - 2,00 (ш с, 11 H), 2,13 (с, 3 H), 2,38 - 2,46 (м, 2 H), 2,90 (с, 3 H), 3,42 - 3,60 (м, 2 H), 4,00 - 4,17 (м, 1 H), 5,16 (с, 2 H), 6,17 (д, J=6,0 Гц, 1 H), 6,52 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 6,95 - 7,36 (м, 7 H), 7,52 (с, 1 H).

### Приклад 43

3-({[4-(циклогексил[1-(1,1-диметилпропіл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метил]аміно)феніл]карбоніл]аміно)пропанова кислота



(1) метил 1-(1,1-диметилпропіл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат

Метил 3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат (10,8 г), синтезований в Прикладі 1(3), розчиняли в ацетонітрилі (100 мл) і додавали 2-метил-2-бутен (16,3 мл) і моногідрат п-толуолсульфонові кислоти (4,4 г) і суміш перемішували в закритій колбі при 120 °С протягом 4 г. Реакційну суміш виливали у водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,6 г, 29%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,68 (т, J=7,5 Гц, 3 Н), 1,53 (с, 6 Н), 1,88 (к, J=7,5 Гц, 2 Н), 2,46 (с, 3 Н), 3,80 (с, 3 Н), 7,90 (с, 1 Н).

(2) 1-(1,1-диметилпропіл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід

Використовуючи метил 1-(1,1-диметилпропіл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат (4,6 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(5), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (3,0 г, 73%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,68 (т, J=7,5 Гц, 3 Н), 1,53 (с, 6 Н), 1,88 (к, J=7,5 Гц, 2 Н), 2,46 (с, 3 Н), 7,90 (с, 1 Н), 9,85 (с, 1Н).

(3) циклогексил[1-(1,1-диметилпропіл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метанол

Використовуючи 1-(1,1-диметилпропіл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід (3,0 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(6), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,4 г, 32%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,67 (т, J=7,4 Гц, 3 Н), 0,88 - 2,00 (м, 13 Н), 1,52 (с, 6 Н), 2,24 (с, 3 Н), 3,61 (ш с, 1 Н), 4,34 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1 Н), 7,34 (с, 1 Н).

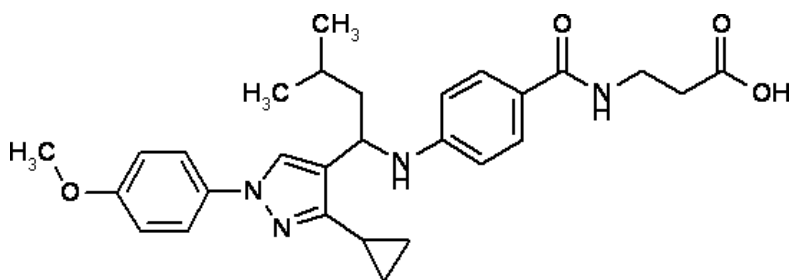
(4) 3-({[4-({циклогексил[1-(1,1-диметилпропіл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропанова кислота

Використовуючи циклогексил[1-(1,1-диметилпропіл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метанол (1,0 г), синтезований вище, і етил 3-({[4-амінофеніл]карбоніл}аміно)пропаноат (0,67 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,41 г, 46%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,56 (т, J=7,6 Гц, 3 Н), 0,88 - 1,35 (м, 5 Н), 1,48 (с, 6 Н), 1,55 - 1,98 (м, 8 Н), 2,26 (с, 3 Н), 2,67 (т, J=5,9 Гц, 2 Н), 3,68 (к, J=5,8 Гц, 2 Н), 4,12 (д, J=6,1 Гц, 1 Н), 6,46 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,66 (т, J=6,2 Гц, 1 Н), 7,19 (с, 1 Н), 7,53 (д, J=9,1 Гц, 2 Н).

Приклад 44

3-({[4-({1-[3-циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-іл]-3-метилбутил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропанова кислота



(1) метил 3-циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксилат

Використовуючи метил 3-циклопропіл-3-оксипропаноат (3,7 г), диметилформамід диметилацеталь (3,6 мл) і моногідрат п-метоксифенілгідрозину (4,7 г) і таким же самим чином як в Прикладі 15(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (5,9 г, 84%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,60 - 1,01 (м, 4 Н), 1,86 - 2,01 (м, 1 Н), 3,85 (с, 3 Н), 3,87 (с, 3 Н), 6,98 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 7,41 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,98 (с, 1 Н).

(2) 3-циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбальдегід

Використовуючи метил 3-циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксилат (5,9 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(5), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (3,6 г, 68%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,73 - 1,10 (м, 4 Н), 1,87 - 2,07 (м, 1 Н), 3,88 (с, 3 Н), 7,01 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 7,44 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 8,03 (с, 1 Н), 10,03 (с, 1 Н).

(3) 1-[3-циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-іл]-3-метилбутан-1-ол

3-Циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбальдегід (1,8 г), синтезований вище, розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл) і по краплям при 0 °С додавали ізобутилмагнійбромід (1М тетрагідрофурановий розчин, 12 мл). Таким же самим чином як в Прикладі 1(6), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,8 г, 82%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,36 - 0,91 (м, 5 Н), 0,99 (д, J=6,4 Гц, 6 Н), 1,48 - 1,97 (м, 3 Н), 3,86 (с, 3 Н), 4,89 - 5,05 (м, 1 Н), 6,96 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,42 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,60 (с, 1 Н).

(4) 3-({[4-({1-[3-циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-іл]-3-метилбутил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропанова кислота

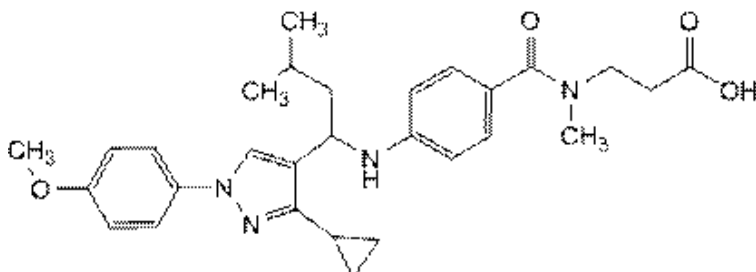
Використовуючи 1-[3-циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-іл]-3-метилбутан-1-ол (0,5 г), синтезований вище, і етил 3-({[4-амінофеніл]карбоніл}аміно)пропаноат (0,31 г),

синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (23 мг, 3%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,42 - 0,84 (м, 4 Н), 0,99 (дд, J=13,8, 5,7 Гц, 6 Н), 1,60 -1,80 (м, 4 Н), 2,60 - 2,65 (м, 2 Н), 3,64 - 3,66 (м, 2 Н), 3,84 (с, 3 Н), 4,69 (с, 1 Н), 6,55 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 6,70 (ш с, 1 Н), 6,94 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 7,50 (с, 1 Н), 7,58 (д, J=8,5 Гц, 2 Н).

### Приклад 45

3-[[4-(1-[3-циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

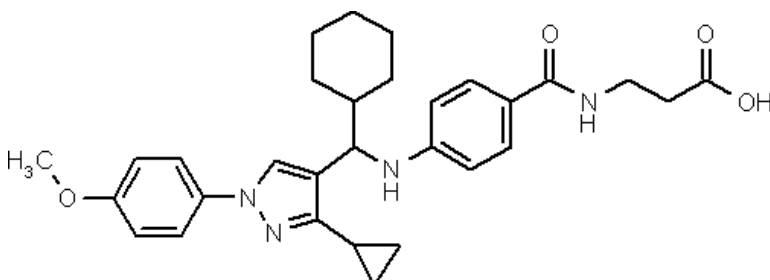


Використовуючи 1-[3-циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-іл]-3-метилбутан-1-ол (0,5 г), синтезований в Прикладі 44(3), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,33 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (80 мг, 9%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,34 - 0,90 (м, 4 Н), 0,99 (дд, J=14,0, 4,8 Гц, 6 Н), 1,70 - 2,00 (м, 4 Н), 2,71 (ш с, 2 Н), 3,10 (с, 3 Н), 3,74 (с, 2 Н), 3,85 (с, 3 Н), 4,68 (ш с, 1 Н), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,95 (дд, J=8,7, 1,3 Гц, 2 Н), 7,31 - 7,40 (м, 4 Н), 7,50 (с, 1 Н).

### Приклад 46

3-({4-((циклогексил[3-циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл}карбоніл)аміно)пропанова кислота



(1) циклогексил[3-циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метанол

Використовуючи 3-циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбальдегід (1,8 г), синтезований в Прикладі 44(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(6), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (2,1 мг, 85%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.м. 0,29 - 2,27 (м, 16 H), 3,86 (с, 3 H), 4,57 (дд, J=8,1, 4,0 Гц, 1 H), 6,96 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,42 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,59 (с, 1 H).

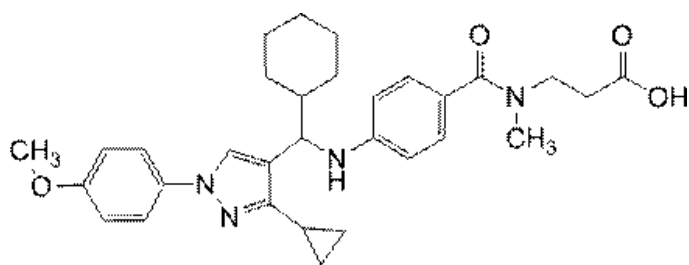
(2) 3-({[4-({циклогексил[3-циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропанова кислота

Використовуючи циклогексил[3-циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метанол (0,5 г), синтезований вище, і етил 3-[[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно]пропаноат (0,36 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (43 мг, 5%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,30 - 2,20 (м, 16 H), 2,65 (ш с, 2 H), 3,66 (ш с, 2 H), 3,85 (с, 3 H), 4,45 (д, J=7,2 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 6,60 - 6,69 (м, 1 H), 6,94 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,38 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,47 (с, 1 H), 7,56 (д, J=8,9 Гц, 2 H).

### Приклад 47

3-[[{4-({циклогексил[3-циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-іл]метил)аміно}феніл]карбоніл}(метил)аміно]пропанова кислота

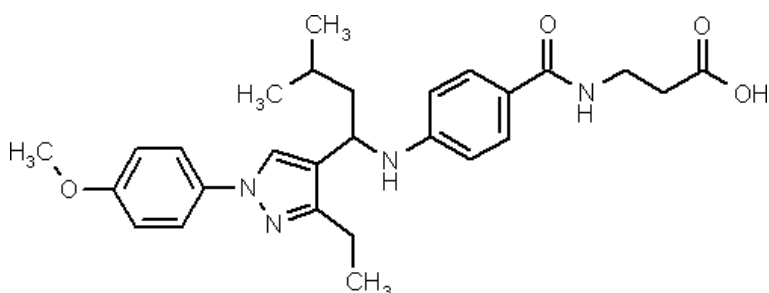


Використовуючи циклогексил[3-циклопропіл-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метанол (0,5 г), синтезований в Прикладі 46(1) і етил 3-[[4-(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,38 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,11 г, 14%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,31 - 2,00 (м, 16 H), 2,70 - 2,74 (м, 2 H), 3,10 (с, 3 H), 3,74 (т, J=6,5 Гц, 2 H), 3,85 (с, 3 H), 4,45 (д, J=6,8 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,95 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,30 - 7,42 (м, 4 H), 7,47 (с, 1 H).

Приклад 48

3-([4-([1-[3-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутил)аміно]феніл)карбоніл)аміно]пропанова кислота



(1) метил 3-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат

Використовуючи метил 3-оксопентаноат (3,3 г), диметилформамід диметилацеталь (3,6 мл) і моногідрат п-метоксифенілгідрозину (4,7 г) і таким же самим чином як в Прикладі 15(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (6,0 г, 84%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,14 (т, J=7,5 Гц, 3 H), 2,92 (к, J=7,3 Гц, 2 H), 3,86 (с, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 7,00 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,31 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,99 (с, 1 H).

(2) 3-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбальдегід

Використовуючи метил 3-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксилат (6,0 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(5), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (4,0 г, 76%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,18 (т, J=7,5 Гц, 3 H), 2,92 (к, J=7,5 Гц, 2 H), 3,88 (с, 3 H), 6,91 - 7,08 (м, 2 H), 7,12 - 7,22 (м, 2 H), 7,33 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 8,03 (с, 1 H), 9,97 (с, 1 H).

(3) 1-[3-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутан-1-ол

Використовуючи 3-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбальдегід (2,1 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(6), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,2 г, 47%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 (6 H, д, J=6,4 Гц), 1,06 (3 H, т, J=7,6 Гц), 1,50 (1 H, д, J=4,3 Гц), 1,59 - 1,96 (3 H, м), 2,70 (2 H, к, J=7,5 Гц), 3,86 (3 H, с), 4,77 (1 H, дт, J=8,1, 5,1 Гц), 6,97 (2 H, д, J=8,9 Гц), 7,31 (2 H, д, J=8,9 Гц), 7,60 (1 H, с).

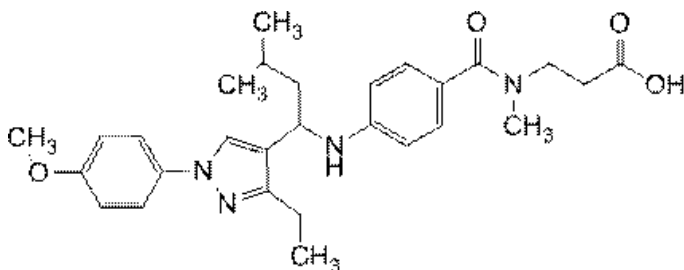
(4) 3-([4-([1-[3-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутил)аміно]феніл)карбоніл)аміно]пропанова кислота

Використовуючи 1-[3-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутан-1-ол (0,5 г), синтезований вище, і етил 3-[[4-(4-амінофеніл)карбоніл]аміно]пропаноат (0,41 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,2 г, 25%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,20 (м, 9 H), 1,70 - 1,90 (м, 3 H), 2,63 (д, J=6,0 Гц, 4 H), 3,67 (д, J=5,5 Гц, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 4,48 (т, J=6,8 Гц, 1 H), 6,58 (д, J=8,1 Гц, 2 H), 6,65 - 6,80 (м, 1 H), 6,95 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,25 - 7,79 (м, 5 H).

## Приклад 49

3-([4-([1-[3-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутіл)аміно]феніл)карбоніл}(метил)аміно]пропанова кислота



5

Використовуючи 1-[3-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутан-1-ол (0,5 г), синтезований в Прикладі 48(3), і етил 3-([4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,44 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,1 г, 12%), як білу тверду речовину.

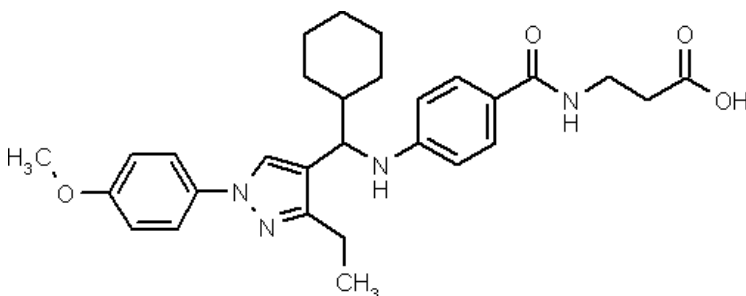
10

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,90 - 1,09 (м, 9 H), 1,70 - 1,80 (м, 3 H), 2,59 - 2,81 (м, 4 H), 3,11 (с, 3 H), 3,74 (т, J=6,5 Гц, 2 H), 3,86 (с, 3 H), 4,41 - 4,57 (м, 1 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,97 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,25 - 7,36 (м, 4 H), 7,53 (с, 1 H).

## Приклад 50

3-([4-([циклогексил[3-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метил)аміно]феніл)карбоніл}аміно]пропанова кислота

15



(1) циклогексил[3-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метанол

20

Використовуючи 3-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбальдегід (2,1 г), синтезований в Прикладі 48(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(6), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,9 г, 65%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,82 - 2,18 (м, 12H), 2,66 (к, J=7,6 Гц, 2 H), 3,86 (с, 3 H), 4,34 (дд, J=8,2, 3,7 Гц, 1 H), 6,97 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,32 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,57 (с, 1 H).

25

(2) 3-([4-([циклогексил[3-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метил)аміно]феніл)карбоніл}аміно]пропанова кислота

Використовуючи циклогексил[3-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метанол (0,5 г), синтезований вище, і етил 3-([4-амінофеніл)карбоніл]аміно}пропаноат (0,38 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,35 мг, 43%), як білу тверду речовину.

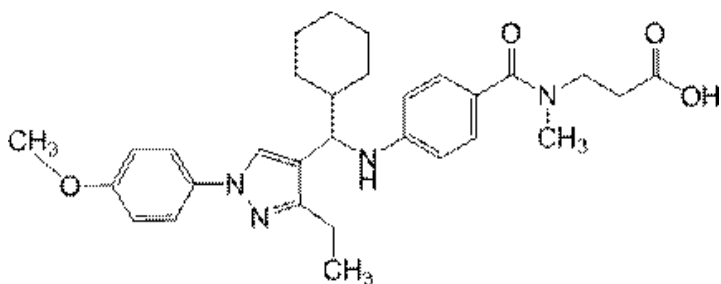
30

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 (т, J=7,5 Гц, 3 H), 1,02 - 2,07 (м, 11 H), 2,64 (т, J=7,3 Гц, 4 H), 3,58 - 3,74 (м, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 4,20 (д, J=7,0 Гц, 1 H), 6,54 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,61 - 6,72 (м, 1 H), 6,95 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,25 - 7,55 (м, 5 H).

35

## Приклад 51

3-([4-([циклогексил[3-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метил)аміно]феніл)карбоніл}(метил)аміно]пропанова кислота

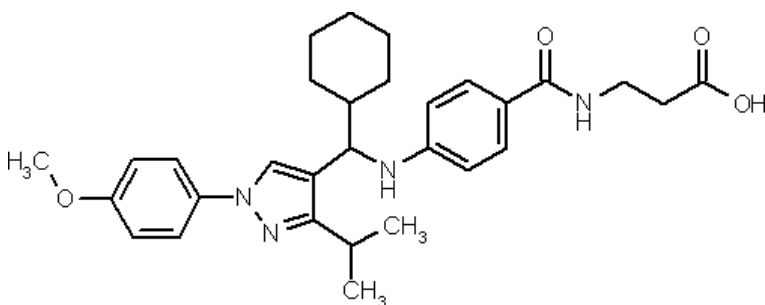


Використовуючи циклогексил[3-етил-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метанол (0,5 г), синтезований в Прикладі 50(1) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,40 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,15 мг, 18%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 (т, J=7,5 Гц, 3 Н), 1,01 - 2,11 (м, 12 Н), 2,56 - 2,83 (м, 4 Н), 3,09 (с, 3 Н), 3,73 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,85 (с, 3 Н), 4,19 (д, J=6,8 Гц, 1 Н), 6,54 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,96 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 7,27 - 7,37 (м, 4 Н), 7,48 (с, 1 Н).

Приклад 52

3-([4-((циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл)аміно}пропанова кислота



(1) метил 1-(4-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-карбоксилат

Використовуючи метил 4-метил-3-оксопентаноат (3,6 г), диметилформамід диметилацеталю (3,5 мл) і моногідроклорид п-метоксифенілгідазину (4,5 г) і таким же самим чином як в Прикладі 15(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (3,5 г, 51%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,37 (д, J=6,0 Гц, 6 Н), 3,20 - 3,40 (м, 1 Н), 3,86 (с, 3 Н), 3,90 (с, 3 Н), 6,98 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,27 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,29 (с, 1 Н), 7,99 (с, 1 Н).

(2) 1-(4-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-карбальдегід

Використовуючи метил 1-(4-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-карбоксилат (3,5 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(5), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (2,6 г, 84%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,37 (д, J=7,0 Гц, 6 Н), 3,12 - 3,25 (м, 1 Н), 3,88 (с, 3 Н), 7,01 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,29 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 8,05 (с, 1 Н), 10,06 (с, 1 Н).

(3) циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-іл]метанол

Використовуючи 1-(4-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-карбальдегід (1,3 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(6), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,4 г, 84%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,81 - 2,21 (м, 18 Н), 3,08 (квін, J=7,2 Гц, 1 Н), 3,86 (с, 3 Н), 4,52 (дд, J=8,7, 3,8 Гц, 1 Н), 6,96 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,27 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,59 (с, 1 Н).

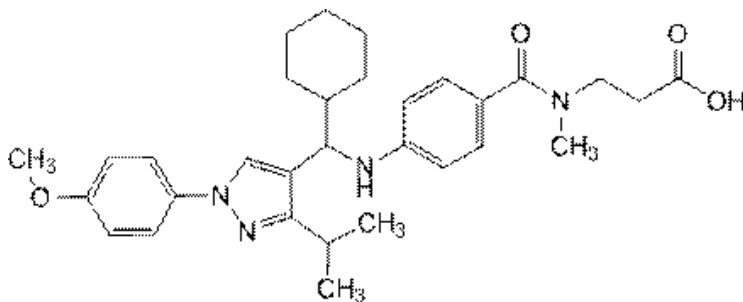
(4) 3-([4-((циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл)аміно}пропанова кислота

Використовуючи циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-іл]метанол (0,70 г), синтезований вище, і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноат (0,52 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,34 г, 30%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,10 (д, J=7,2 Гц, 3 Н), 1,18 (д, J=7,2 Гц, 3 Н), 1,20 - 2,06 (м, 12 Н), 2,64 (т, J=5,5 Гц, 2 Н), 3,10 (квін, J=7,3 Гц, 1 Н), 3,66 (к, J=5,8 Гц, 2 Н), 3,85 (с, 3 Н), 4,37 (д, J=7,2 Гц, 1 Н), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,61 - 6,74 (м, 1 Н), 6,94 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,20 - 7,58 (м, 5 Н).

## Приклад 53

3-[[[4-((циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



5

Використовуючи циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-іл]метанол (0,70 г), синтезований в Прикладі 52(3), і етил 3-[[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,55 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же

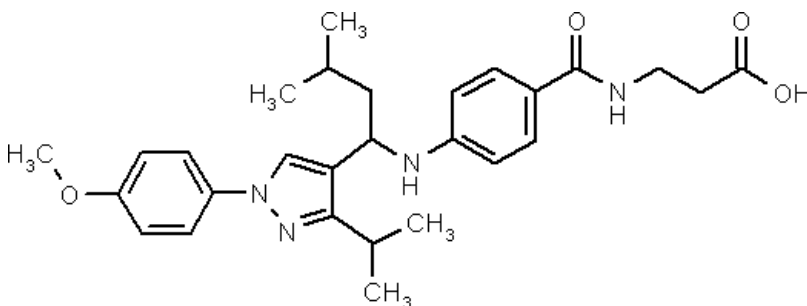
10

самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,28 г, 24%), як білу тверду речовину.

15

## Приклад 54

3-[[[4-((1-[1-(4-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутил)аміно)феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



20

## (1) 1-[1-(4-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутан-1-ол

Використовуючи 1-(4-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-карбальдегід (1,3 г), синтезований в Прикладі 52(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(6), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,6 г, 98%), як білу тверду речовину.

25

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,99 (д, J=5,7 Гц, 6 Н), 1,28 (дд, J=17,0, 7,2 Гц, 6 Н), 1,75 - 1,98 (м, 2 Н), 2,99 - 3,19 (м, 1 Н), 3,86 (с, 3 Н), 4,96 (дд, J=8,4, 4,4 Гц, 1 Н), 6,97 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 7,26 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,62 (с, 1 Н).

## (2) 3-[[[4-((1-[1-(4-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутил)аміно)феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

30

Використовуючи 1-[1-(4-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутан-1-ол (0,57 г), синтезований вище, і етил 3-[[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно]пропаноат (0,45 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (28,0 мг, 3%), як білу тверду речовину.

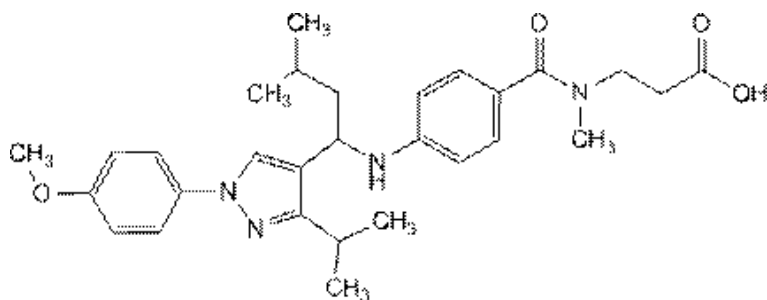
35

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,97 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,02 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,11 - 1,98 (м, 9 Н), 2,67 (т, J=5,7 Гц, 2 Н), 2,98 - 3,19 (м, 1 Н), 3,68 (т, J=6,0 Гц, 2 Н), 3,85 (с, 3 Н), 4,66 (д, J=9,0 Гц, 1 Н), 6,51 - 6,77 (м, 3 Н), 6,95 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 7,26 - 7,59 (м, 5 Н).

## Приклад 55

3-[[[4-((1-[1-(4-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

40

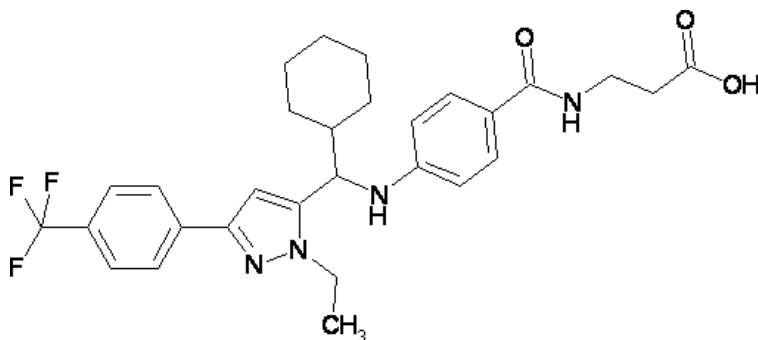


Використовуючи 1-[1-(4-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутан-1-ол (0,57 г), синтезований в Прикладі 54(1) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,48 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (8,0 мг, 1%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,97 (д, J=6,6 Гц, 3 Н), 1,02 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,11 - 2,01 (м, 9 Н), 2,72 (ш с, J=6,0 Гц, 2 Н), 2,96 - 3,24 (м, 4 Н), 3,74 (ш с, J=6,0 Гц, 2 Н), 3,86 (с, 3 Н), 4,63 (д, J=6,0 Гц, 1 Н), 6,50 - 6,70 (м, 2 Н), 6,96 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 7,21 - 7,38 (м, 4 Н), 7,59 (ш с, 1 Н).

Приклад 56

3-[[{4-[(циклогексил{1-етил-3-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-5-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл]аміно]пропанова кислота



(1) етил 1-етил-3-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-5-карбоксилат

1-[4-(Трифторметил)феніл]етанон (12,0 г) розчиняли в етанолі (100 мл), обережно при охолодженні льодом додавали гідрід натрію (60%, в маслі, 2,8 г). Після перемішування 5 хв, додавали діетилоксалат (8,7 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осад (18,6 г) збирали і до 7,3 г цього осаду додавали етанол (16 мл), 6N хлорводневу кислоту (4,3 мл) і етилгідразин (1,6 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (5,7 г, 78%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 1,50 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 4,39 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,66 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 7,17 (с, 1 Н), 7,65 (д, J=8,1 Гц, 2 Н), 7,92 (д, J=8,1 Гц, 2 Н).

(2) 1-етил-3-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-5-карбальдегід

Використовуючи етил 1-етил-3-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-5-карбоксилат (5,7 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(5), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (3,2 г, 68%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,48 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 4,25 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 6,85 (с, 1 Н), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 2 Н), 7,77 (д, J=8,0 Гц, 2 Н), 10,01 (с, 1 Н).

(3) циклогексил{1-етил-3-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-5-іл}метанол

Використовуючи 1-етил-3-[4-(трифторметил)феніл]-1H-піразол-5-карбальдегід (2,28 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(6), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,2 г, 41%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 2,00 (м, 11 Н), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 2,27 (д, J=4,7 Гц, 1 Н), 4,00 - 4,25 (м, 2 Н), 4,53 (дд, J=6,4, 4,7 Гц, 1 Н), 6,23 (с, 1 Н), 7,53 (д, J=7,9 Гц, 2 Н), 7,72 (д, J=7,9 Гц, 2 Н).

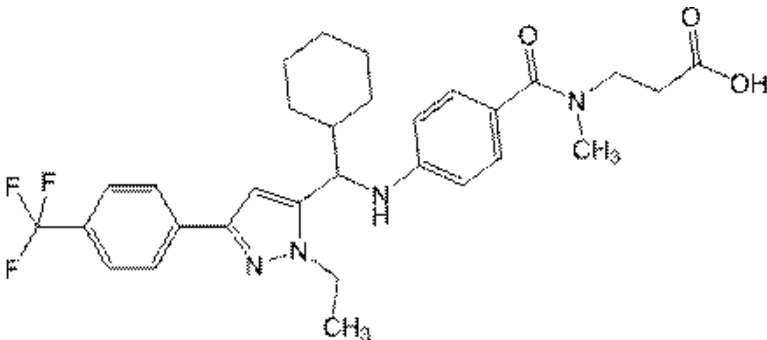
(4) 3-[(4-[(циклогексил{1-етил-3-[4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-5-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропанова кислота

Використовуючи циклогексил{1-етил-3-[4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-5-іл}метанол (0,6 г), синтезований вище, і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл]аміно]пропаноат (0,42 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,18 г, 20%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,97 - 1,27 (м, 11 Н), 1,33 (т, J=7,3 Гц, 3 Н), 2,68 (т, J=5,5 Гц, 2 Н), 3,59 - 3,80 (м, 2 Н), 4,11 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,39 (д, J=6,8 Гц, 1 Н), 6,16 (с, 1 Н), 6,64 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,70 - 6,83 (м, 1 Н), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 2 Н), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,69 (д, J=8,1 Гц, 2 Н).

Приклад 57

3-[(4-[(циклогексил{1-етил-3-[4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-5-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота

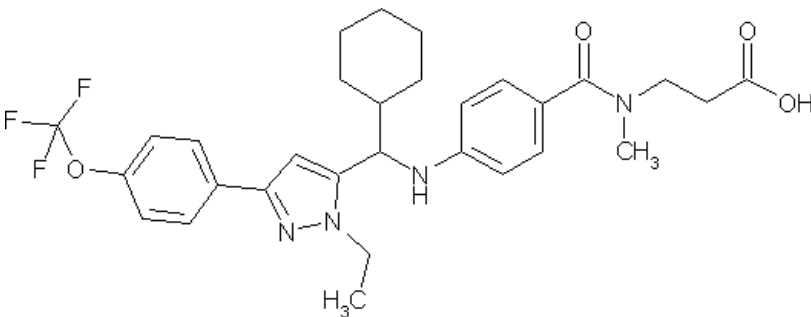


Використовуючи циклогексил{1-етил-3-[4-(трифторметил)феніл]-1Н-піразол-5-іл}метанол (0,6 г), синтезований в Прикладі 56(3), і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,48 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,19 г, 19%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 2,00 (м, 11 Н), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 2,62 - 2,78 (м, 2 Н), 3,09 (с, 3 Н), 3,75 (т, J=6,6 Гц, 2 Н), 4,15 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,39 (д, J=6,6 Гц, 1 Н), 6,18 (с, 1 Н), 6,61 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,25 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,50 (д, J=8,1 Гц, 2 Н), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2 Н).

Приклад 58

3-[(4-[(циклогексил{1-етил-3-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-5-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 1-етил-3-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-5-карбоксилат

Використовуючи 1-[4-(трифторметокси)феніл]етанон (13,0 г), гідрид натрію (60%, в маслі, 2,8 г), діетилоксалат (8,7 мл) і етилгідрозин (4,2 г) і таким же самим чином як в Прикладі 56(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (19,4 г, 92%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,34 - 1,53 (м, 6 Н), 4,24 (д, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,23 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,43 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,45 (д, J=7,2 Гц, 2 Н), 6,82 (с, 1 Н), 7,33 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,44 (д, J=9,0 Гц, 2 Н).

(2) 1-етил-3-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-5-карбальдегід

Використовуючи етил 1-етил-3-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-5-карбоксилат (5,0 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(5), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (4,9 г, 38%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,48 (т, J=7,3 Гц, 3 Н), 4,23 (к, J=7,3 Гц, 2 Н), 6,80 (с, 1 Н), 7,30 - 7,58 (м, 4 Н), 10,00 (с, 1 Н).

(3) циклогексил{1-етил-3-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-5-іл}метанол

Використовуючи 1-етил-3-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-5-карбальдегід (2,5 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(6), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,7 г, 54%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,26 -2,00 (м, 11 H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 4,12 (д, J=7,2 Гц, 2 H), 4,52 (д, J=6,4 Гц, 1 H), 6,18 (с, 1 H), 7,30 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,43 (д, J=8,7 Гц, 2 H).

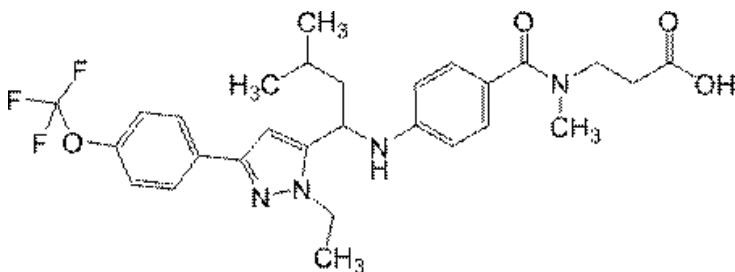
(4) 3-[(4-{(циклогексил{1-етил-3-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-5-іл}метил)аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

Використовуючи циклогексил{1-етил-3-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-5-іл}метанол (0,39 г), синтезований вище, і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,32 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,06 г, 11%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,99 - 2,00 (м, 11 H), 1,36 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 2,74 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 3,10 (с, 3 H), 3,74 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 4,12 (к, J=7,2 Гц, 2 H), 4,37 (д, J=6,4 Гц, 1 H), 6,10 (с, 1 H), 6,63 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,26 - 7,46 (м, 6 H).

Приклад 59

3-[(4-{(1-{1-етил-3-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-5-іл}-3-метилбутил)аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



(1) 1-{1-етил-3-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-5-іл}-3-метилбутан-1-ол

1-Етил-3-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-5-карбальдегід (2,5 г), синтезований в Прикладі 58(2), розчиняли в тетрагідрофурані (20 мл) і по краплям при 0 °С додавали тетрагідрофурановий розчин (12 мл) 1М ізобутилмагнійброміду. Таким же самим чином як в Прикладі 1(6), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,9 г, 31%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 (д, J=6,4 Гц, 6 H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 1,56 - 1,98 (м, 3 H), 2,21 (д, J=4,3 Гц, 1 H), 4,10 - 4,30 (к, J=7,2 Гц, 2 H), 4,86 (ддд, J=8,9, 4,7, 4,3 Гц, 1 H), 6,22 (с, 1 H), 7,32 - 7,50 (м, 4 H).

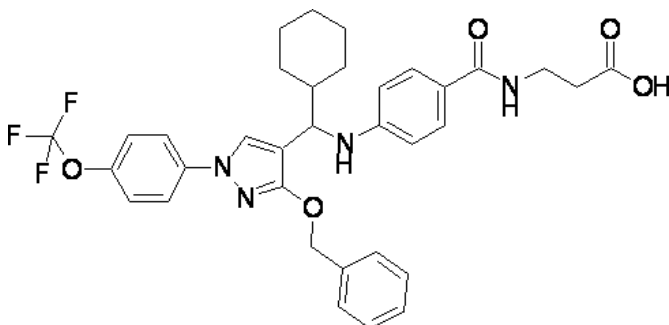
(2) 3-[(4-{(1-{1-етил-3-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-5-іл}-3-метилбутил)аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

Використовуючи 1-{1-етил-3-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-5-іл}-3-метилбутан-1-ол (0,39 г), синтезований вище, і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,28 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,02 г, 4%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,97 (дд, J=19,1, 6,2 Гц, 6 H), 1,34 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 1,55 - 1,97 (м, 3 H), 2,70 (ш с, 2 H), 3,07 (с, 3 H), 3,73 (ш с, 2 H), 4,10 (к, J=7,2 Гц, 2 H), 4,61 (т, J=6,8 Гц, 1 H), 6,17 (с, 1 H), 6,67 (д, J=8,0 Гц, 2 H), 7,34 - 7,49 (м, 6 H).

Приклад 60

3-[(4-{(3-(бензилокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}(циклогексил)метил)аміно}феніл)карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1) 3-(бензилокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-карбальдегід

Використовуючи етил 3-(бензилокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксилат (3,1 г) синтезований за способом описаним в EP1394154 і таким же самим чином як в Прикладі 1(5), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (2,1 г, 75%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 5,50 (с, 2 H), 7,27 - 7,70 (м, 9 H), 8,24 (с, 1 H), 10,00 (с, 1 H).

(2) 3-(бензилокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}(циклогексил)метанол

Використовуючи 3-(бензилокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-карбальдегід (2,1 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(6), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,9 г, 76%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 2,00 (м, 12 H), 4,44 (дд, J=6,8, 5,3 Гц, 1 H), 5,36 (с, 2 H), 7,26 - 7,51 (м, 9 H), 7,66 (с, 1 H).

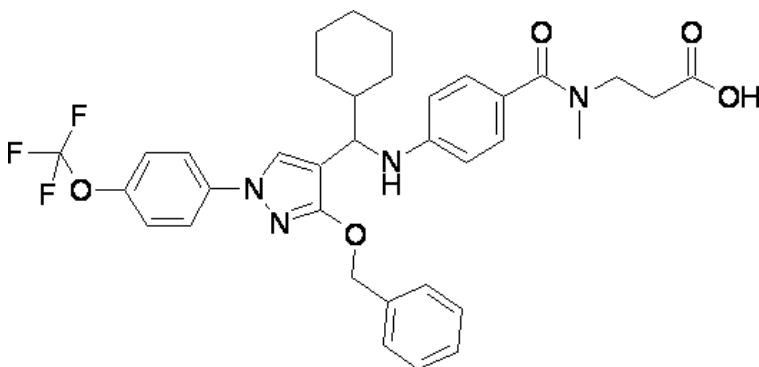
(3) 3-{{{4-[[3-(бензилокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}(циклогексил)метил]аміно}феніл}карбоніл}аміно}пропанова кислота

Використовуючи 3-(бензилокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}(циклогексил)метанол (0,50 г), синтезований вище, і етил 3-{{{4-амінофеніл}карбоніл}аміно}пропаноат (0,26 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,39 г, 56%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,78 - 2,00 (м, 11 H), 2,12 - 2,42 (м, 2 H), 3,30 - 3,57 (м, 2 H), 4,14 (д, J=7,0 Гц, 1 H), 5,31 (с, 2 H), 6,41 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 6,77 (ш с, 1 H), 7,12 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,29 - 7,67 (м, 10 H).

Приклад 61

3-{{{4-[[3-(бензилокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}(циклогексил)метил]аміно}феніл}карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота

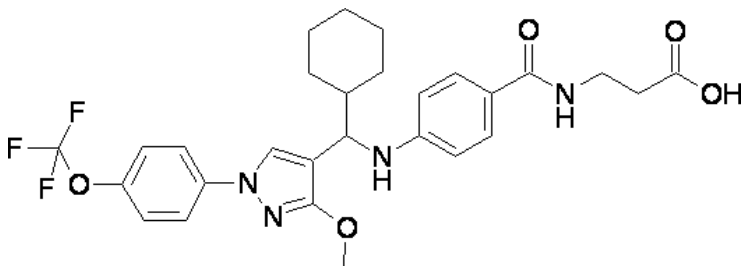


Використовуючи 3-(бензилокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}(циклогексил)метанол (0,50 г), синтезований в Прикладі 60(2), і етил 3-{{{4-амінофеніл}карбоніл}(метил)аміно}пропаноат (0,28 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,37 г, 52%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,87 - 2,05 (м, 11 H), 2,52 (т, J=6,0 Гц, 2 H), 2,96 (с, 3 H), 3,50 - 3,78 (м, 2 H), 4,20 (д, J=6,8 Гц, 1 H), 5,25 - 5,46 (м, 2 H), 6,47 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,12 - 7,62 (м, 12 H).

Приклад 62

3-[[{4-[[циклогексил{3-метокси-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}метил]аміно}феніл}карбоніл}аміно}пропанова кислота



(1) 3-метокси-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-карбальдегід

Використовуючи етил 3-метокси-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксилат (4,8 г) синтезований за способом описаним в WO2007/89031 і таким же самим чином як в Прикладі 1(5), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,0 г, 35%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 4,10 (с, 3 H), 7,33 (д, J=9,1 Гц, 2 H), 7,69 (д, J=9,1 Гц, 2 H), 8,23 (с, 1 H), 9,87 (с, 1 H).

(2) циклогексил{3-метокси-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}метанол

Використовуючи 3-метокси-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-карбальдегід (1,0 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(6), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,5 г, 75%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,90 - 2,02 (м, 11 H), 3,62 (ш с, 1 H), 4,00 (с, 3 H), 4,40 (дд, J=7,0, 4,7 Гц, 1 H), 7,24 - 7,62 (м, 4 H), 7,64 (с, 1 H).

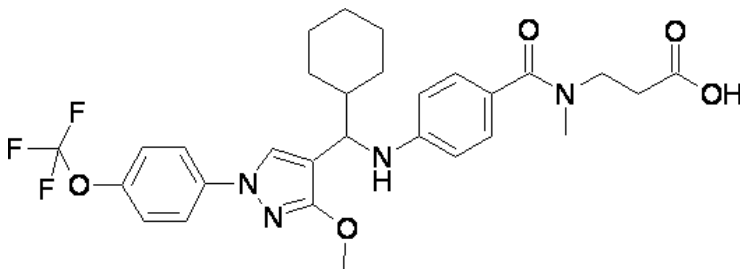
(3) етил 3-метокси-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксилат

Використовуючи циклогексил{3-метокси-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}метанол (0,75 г), синтезований вище, і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]амінопропаноат (0,47 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,10 г, 9%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,88 - 2,00 (м, 11 H), 2,58 (т, J=6,0 Гц, 2 H), 3,54 - 3,68 (м, 2 H), 4,00 (с, 3 H), 4,20 (д, J=6,6 Гц, 1 H), 6,52 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,56 - 6,68 (м, 1 H), 7,20 (д, J=8,3 Гц, 2 H), 7,48 - 7,59 (м, 5 H).

Приклад 63

3-[(4-[(циклогексил{3-метокси-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота

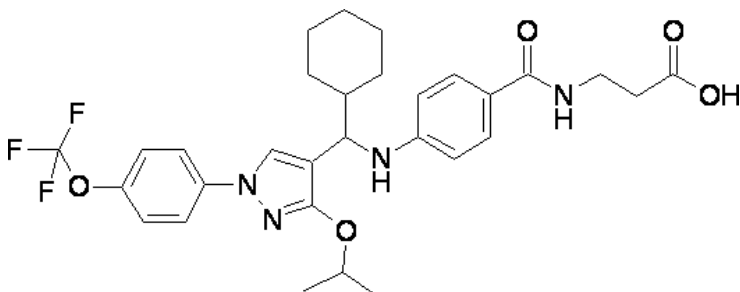


Використовуючи циклогексил{3-метокси-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}метанол (0,75 г), синтезований в Прикладі 62(2), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)амінопропаноат (0,50 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,13 г, 12%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,90 - 2,02 (м, 11 H), 2,68 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 3,05 (с, 3 H), 3,71 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 4,01 (с, 3 H), 4,19 (д, J=6,6 Гц, 1 H), 6,53 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,17 - 7,28 (м, 4 H), 7,47 - 7,61 (м, 3 H).

Приклад 64

3-[(4-[(циклогексил{3-(1-метилетокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропанова кислота



(1) 3-(1-метилетокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-карбальдегід

Використовуючи етил 3-(1-метилетокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1H-піразол-4-карбоксилат (1,3 г) синтезований за способом описаним в WO2007/89031 і таким же самим чином як в Прикладі 1(5), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,43 г, 37%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,33 (д, J=6,2 Гц, 6 Н), 5,20 (квін, J=6,2 Гц, 1 Н), 7,03 - 7,76 (м, 4 Н), 7,98 (с, 1 Н), 9,78 (с, 1 Н).

(2) циклогексил{3-(1-метилетокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл}метанол

Використовуючи 3-(1-метилетокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-карбальдегід (0,43 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(6), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,40 г, 74%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,47 - 2,20 (м, 17 Н), 3,61 (шс, 1 Н), 4,20 - 4,40 (м, 2 Н), 7,28 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,57 (с, 1 Н), 7,74 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

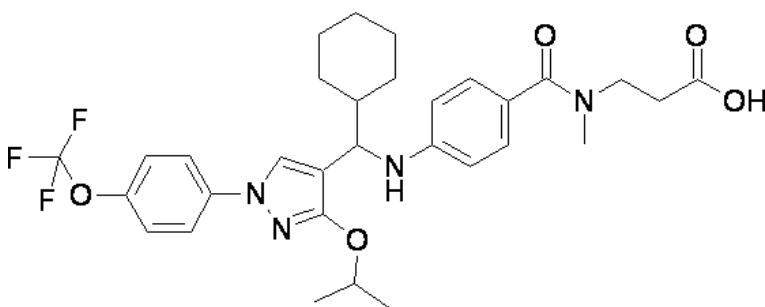
(3) 3-[(4-[(циклогексил{3-(1-метилетокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)аміно]пропанова кислота

Використовуючи циклогексил{3-(1-метилетокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл}метанол (0,20 г), синтезований вище, і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл]амінопропаноат (0,12 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,11 г, 36%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 2,08 (м, 11 Н), 1,11 - 1,18 (м, 6 Н), 2,50 - 2,66 (м, 2 Н), 3,54 - 3,70 (м, 2 Н), 4,11 - 4,30 (м, 2 Н), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,69 (шс, 1 Н), 7,26 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,46 (с, 1 Н), 7,57 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад 65

3-[(4-[(циклогексил{3-(1-метилетокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота

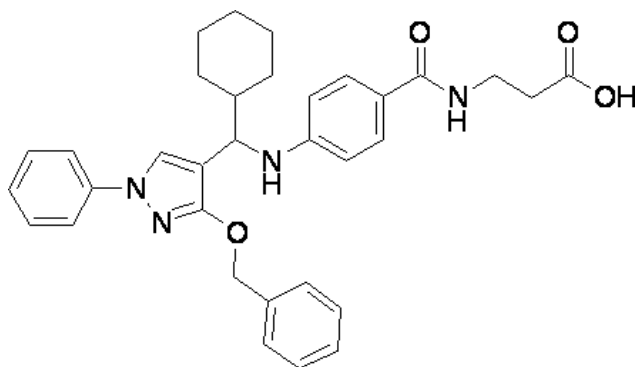


Використовуючи циклогексил{3-(1-метилетокси)-1-[4-(трифторметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл}метанол (0,20 г), синтезований в Прикладі 64(2), і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл](метил)амінопропаноат (0,13 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,11 г, 36%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,97 - 2,00 (м, 11 Н), 1,12 - 1,19 (м, 6 Н), 2,53 - 2,70 (м, 2 Н), 3,05 (с, 3 Н), 3,63 - 3,78 (м, 2 Н), 4,13 - 4,29 (м, 2 Н), 6,57 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 7,27 - 7,32 (м, 4 Н), 7,46 (с, 1 Н), 7,72 (д, J=8,9 Гц, 2 Н).

Приклад 66

3-[(4-[(3-(бензилокси)-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)(циклогексил)метил]аміно]феніл}карбоніл)аміно]пропанова кислота



(1) 3-(бензилокси)-1-феніл-1Н-піразол-4-карбальдегід

Використовуючи етил 3-(бензилокси)-1-феніл-1Н-піразол-4-карбоксилат (1,8 г) синтезований за способом описаним в EP1394154 і таким же самим чином як в Прикладі 1(5), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,4 г, 90%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 5,50 (с, 2 Н), 7,29 - 7,78 (м, 10 Н), 8,26 (с, 1 Н), 9,98 (с, 1 Н).

(2) [3-(бензилокси)-1-феніл-1Н-піразол-4-іл](циклогексил)метанол

Використовуючи 3-(бензилокси)-1-феніл-1Н-піразол-4-карбальдегід (1,4 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі 1(6), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,6 г, 91%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,58 - 2,20 (м, 12 Н), 4,44 (дд, J=7,2, 5,3 Гц, 1 Н), 5,37 (с, 2 Н), 7,10 - 7,62 (м, 10 Н), 7,69 (с, 1 Н).

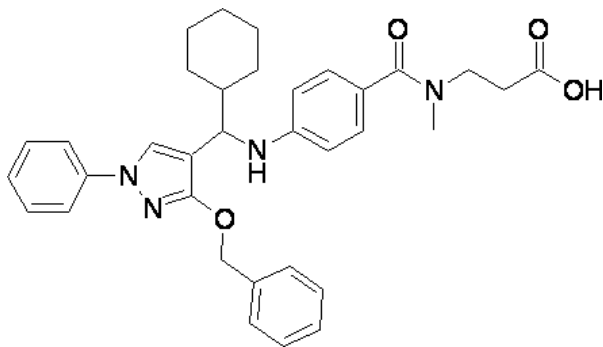
(3) 3-([4-([3-(бензилокси)-1-феніл-1Н-піразол-4-іл](циклогексил)метил)аміно)феніл]карбоніл)аміно)пропанова кислота

Використовуючи [3-(бензилокси)-1-феніл-1Н-піразол-4-іл](циклогексил)метанол (0,79 г), синтезований вище, і етил 3-([4-амінофеніл]карбоніл)аміно)пропаноат (0,51 г), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,51 г, 43%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,84 - 1,97 (м, 11 Н), 2,30 - 2,48 (м, 2 Н), 3,37 - 3,58 (м, 2 Н), 4,18 (д, J=6,6 Гц, 1 Н), 5,24 - 5,42 (м, 2 Н), 6,44 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,66 (ш с, 1 Н), 7,02 - 7,63 (м, 13 Н).

Приклад 67

3-([4-([3-(бензилокси)-1-феніл-1Н-піразол-4-іл](циклогексил)метил)аміно)феніл]карбоніл)(метил)аміно)пропанова кислота

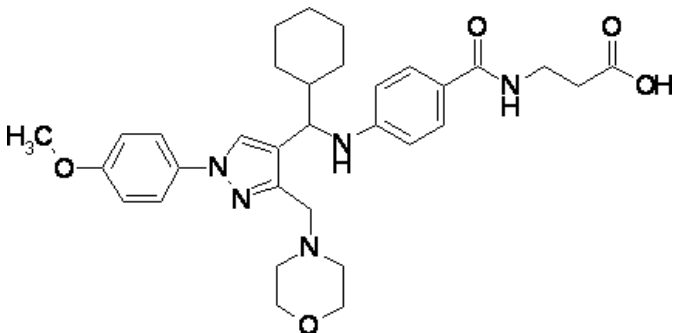


Використовуючи [3-(бензилокси)-1-феніл-1Н-піразол-4-іл](циклогексил)метанол (0,79 г), синтезований в Прикладі 66(2), і етил 3-([4-амінофеніл]карбоніл)(метил)аміно)пропаноат синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 1(7), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,68 г, 55%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 - 2,01 (м, 11 Н), 2,71 (д, J=6,0 Гц, 1 Н), 3,06 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 4,23 (д, J=6,6 Гц, 1 Н), 5,28 - 5,47 (м, 2 Н), 6,50 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,10 - 7,64 (м, 13 Н).

Приклад 68

3-([4-([циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-(морфолін-4-ілметил)-1Н-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл)аміно)пропанова кислота



(1) метил 4-(морфолін-4-іл)-3-оксобутаноат

До розчину (300 мл) метил 4-хлор-3-оксобутаноату (27,1 г) при охолодженні льодом в тетрагідрофурани додавали морфолін (34,5 г). Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, додавали 1N хлорводневу кислоту (100 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при

пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:10, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (12,8 г, 35%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,37 - 2,55 (м, 4 Н), 3,26 (с, 2 Н), 3,52 (с, 2 Н), 3,70 - 3,76 (м, 4 Н), 3,74 (с, 3 Н).

(2) метил 1-(4-метоксифеніл)-3-(морфолін-4-ілметил)-1Н-піразол-4-карбоксилат

До метил 4-(морфолін-4-іл)-3-оксобутаноату (7,0 г) синтезованого на стадії (1) додавали диметилформамід диметилацеталь (4,9 мл) і суміш перемішували при 100 °С протягом 2 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, додавали етанол (200 мл) і гідрохлорид 4-метоксифенілгідазину (6,3 г) і суміш перемішували при 100 °С протягом 3 г. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і розчинник упарювали при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували, і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (10,6 г, 93%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,44 - 2,50 (м, 4 Н), 3,60 - 3,65 (м, 4 Н), 3,75 (с, 2 Н), 3,86 (с, 3 Н), 3,87 (с, 3 Н), 6,97 (д, J=9,1 Гц, 2 Н), 7,68 (д, J=9,1 Гц, 2 Н), 8,03 (с, 1 Н).

(3) 1-(4-метоксифеніл)-3-(морфолін-4-ілметил)-1Н-піразол-4-карбальдегід

Розчин (20 мл) метил 1-(4-метоксифеніл)-3-(морфолін-4-ілметил)-1Н-піразол-4-карбоксилату (11,3 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (80 мл) алюмогідриду літію (1,4 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш знову охолоджували льодом і послідовно по краплям для гасіння реакції додавали воду (3,7 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (18,5 мл) і воду (3,7 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (8,5 г), 1-(4-метоксифеніл)-3-(морфолін-4-ілметил)-1Н-піразол-4-метанол, як блідо-жовте масло. Його розчиняли в толуолі (150 мл), додавали діоксид марганцю (15 г) і суміш нагрівали протягом 30 хв з насадкою Діна-Старка. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і діоксид марганцю збирали фільтруванням. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (7,2 г, 70%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,44 - 2,50 (м, 4 Н), 3,60 - 3,65 (м, 4 Н), 3,72 (с, 2 Н), 3,88 (с, 3 Н), 6,99 (д, J=9,1 Гц, 2 Н), 7,60 (д, J=9,1 Гц, 2 Н), 8,08 (с, 1 Н), 10,10 (с, 1 Н).

(4) циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-(морфолін-4-ілметил)-1Н-піразол-4-іл]метанол

До розчину (15 мл) 1-(4-метоксифеніл)-3-(морфолін-4-ілметил)-1Н-піразол-4-карбальдегіду (2,0 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані по краплям при охолодженні льодом додавали циклогексилмагнійбромід (10 мл, 1M тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,3 г, 51%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 2,20 (м, 11 Н), 2,24 - 2,50 (м, 4 Н), 3,47 (д, J=12,0 Гц, 1 Н), 3,58 - 3,73 (м, 5 Н), 3,87 (с, 3 Н), 4,43 (д, J=6,6 Гц, 1 Н), 6,10 (с, 1 Н), 6,98 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 7,26 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 7,49 (с, 1 Н).

(5) 3-({[4-({[циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-(морфолін-4-ілметил)-1Н-піразол-4-іл]метил]аміно)феніл]карбоніл]аміно)пропанова кислота

До розчину (15 мл) циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-(морфолін-4-ілметил)-1Н-піразол-4-іл]метанолу (0,65 г), синтезованого в згаданому вище (4), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,37 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв і охолоджували льодом і обережно виливали в насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (15 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (15 мл) додавали йодид натрію (0,37 г), карбонат натрію (0,27 г) і етил 3-({[4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноат (0,39 г), синтезований в Прикладі 1(2), і суміш перемішували при 70 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-({[4-({[циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-(морфолін-

4-ілметил)-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропаноат (0,35 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (2 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,5

мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,22 г, 22%), як безбарвну тверду речовину.

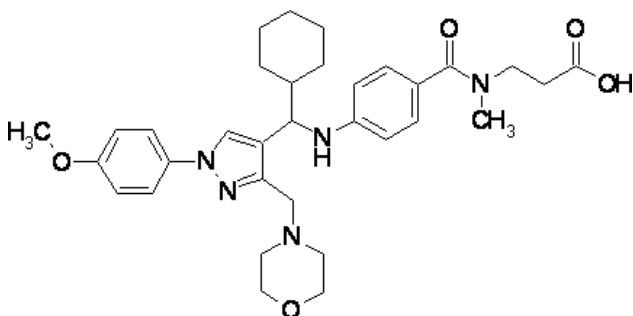
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 2,00 (м, 11 Н), 2,24 - 2,50 (м, 4 Н), 2,66 (шс, 2 Н), 3,44

(с, 2 Н), 3,58 - 3,73 (м, 6 Н), 3,85 (с, 3 Н), 4,47 (д, J=7,2 Гц, 1 Н), 6,47 - 6,79 (м, 3 Н), 6,94 (д, J=8,7

Гц, 2 Н), 7,26 - 7,30 (м, 2 Н), 7,50 - 7,60 (м, 3 Н).

Приклад 69

3-{{{4-({циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-(морфолін-4-ілметил)-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}(метил)аміно]пропанова кислота

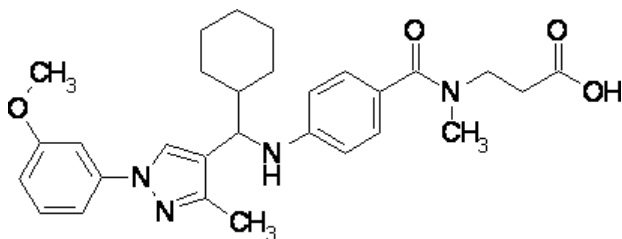


До розчину (15 мл) циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-(морфолін-4-ілметил)-1H-піразол-4-іл]метанолу (0,65 г), синтезованого в Прикладі 68(4), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,37 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв і охолоджували льодом і обережно виливали в насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (15 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (15 мл) і додавали йодид натрію (0,37 г), карбонат натрію (0,27 г) і етил 3-{{{4-амінофеніл}карбоніл}(метил)аміно}пропаноат (0,42 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °C протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-{{{4-({циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-3-(морфолін-4-ілметил)-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}(метил)аміно]пропаноат (0,38 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (2 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,12 г, 12%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,89 - 2,10 (м, 11 Н), 2,50 - 2,75 (м, 6 Н), 3,07 (с, 3 Н), 3,50 - 3,85 (м, 6 Н), 3,88 (с, 3 Н), 4,17 - 4,25 (м, 2 Н), 4,70 - 4,78 (м, 1 Н), 6,83 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,02 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,19 - 7,35 (м, 4 Н), 7,77 (с, 1 Н).

Приклад 70

3-{{{4-({циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}(метил)аміно]пропанова кислота



(1) метил 1-(3-метоксифеніл)-3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат

Метил 3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат (4,6 г), синтезований в Прикладі 1(3), розчиняли в N,N-диметилацетаміді (50 мл) додавали 3-метоксифенілборонову кислоту (10,0 г), ацетат міді (12,0 г) і піридин (10,6 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, до фільтрату додавали 1N хлорводневу кислоту (100

5 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи

вказану в заголовку цільову сполуку (3,9 г, 48%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,56 (с, 3 H), 3,86 (с, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 6,80 - 8,33 (м, 5 H).

10 (2) 1-(3-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід

Розчин (20 мл) метил 1-(3-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилату (3,9 г), синтезованого в згаданому вище (1), в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (80 мл) алюмогідриду літію (0,6 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш знову охолоджували льодом і послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (1,6 мл), 1N

15 водний розчин гідроксиду натрію (7,8 мл) і воду (1,6 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (1,9 г), 1-(3-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-метанол, як блідо-жовте масло. Його розчиняли в толуолі (30 мл), додавали діоксид марганцю (3,0 г) і суміш нагрівали протягом 30 хв з насадкою Діна-Старка. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і діоксид марганцю збирали фільтруванням. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи

20 вказану в заголовку цільову сполуку (1,2 г, 64%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,59 (с, 3 H), 3,88 (с, 3 H), 6,80 - 7,40 (м, 4 H), 8,32 (с, 1 H),

10,00 (с, 1 H).

25 (3) циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метанол

До розчину (15 мл) 1-(3-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбальдегіду (0,62 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані при охолодженні льодом по краплям додавали циклогексилмагнійбромід (4,3 мл, 1M тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при

30 кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,60 г, 70%), як блідо-жовте

масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,90 - 2,10 (м, 12 H), 2,34 (с, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 4,43 (д, J=7,2

35 Гц, 1 H), 6,70 - 7,40 (м, 4 H), 7,78 (с, 1 H).

(4) 3-[[[4-((циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-

іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До розчину (3 мл) циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метанолу (0,30 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,11 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно виливали в насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (5 мл) додавали йодид натрію (0,23 г), карбонат натрію (0,16 г) і етил 3-[[[4-

45 амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,25 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °C протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[[4-((циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-3-метил-1Н-

50 піразол-4-іл]метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,38 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (3 мл) при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г.

55 Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,5 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,17 г, 34%), як безбарвну тверду речовину.

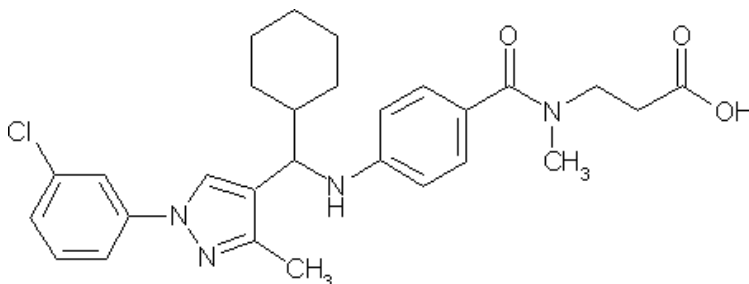
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 2,03 (м, 11 H), 2,35 (с, 3 H), 2,70 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 3,06

(с, 3 H), 3,71 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 3,85 (с, 3 H), 4,19 (д, J=6,1 Гц, 1 H), 6,50 (д, J=8,0 Гц, 2 H), 6,76

60 (дд, J=7,8, 2,1 Гц, 1 H), 7,09 - 7,37 (м, 5 H), 7,67 (ш с, 1 H).

## Приклад 71

3-[[[4-({[1-(3-хлорфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл](циклогексил)метил]аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



5

## (1) метил 1-(3-хлорфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат

Метил 3-метил-1H-піразол-4-карбоксилат (1,6 г), синтезований в Прикладі 1(3), розчиняли в N,N-диметилацетаміді (30 мл) додавали 3-хлорфенілборонову кислоту (3,58 г), ацетат міді (5,0 г) і піридин (4,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, до фільтрату додавали 1N хлорводневу кислоту (50 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,9 г, 67%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,55 (с, 3 H), 3,86 (с, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 6,70 - 8,35 (м, 5 H).

## (2) 1-(3-хлорфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-карбальдегід

Розчин (20 мл) метил 1-(3-хлорфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-карбоксилату (1,9 г), синтезованого в згаданому вище (1), в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (80 мл) алюмогідриду літію (0,29 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш знову охолоджували льодом, і послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (0,80 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (4,0 мл) і воду (0,80 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (0,65 г) 1-(3-хлорфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-метанол як блідо-жовте масло. Його розчиняли в толуолі (30 мл), додавали діоксид марганцю (2,0 г) і суміш нагрівали протягом 30 хв з насадкою Діна-Старка. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і діоксид марганцю збирали фільтруванням. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,35 г, 23%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,59 (с, 3 H), 3,88 (с, 3 H), 7,20 - 7,80 (м, 4 H), 8,34 (с, 1 H), 10,00 (с, 1 H).

## (3) циклогексил[1-(3-хлорфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метанол

До розчину (5 мл) 1-(3-хлорфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-карбальдегіду (0,35 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані при охолодженні льодом по краплям додавали циклогексилмагнійбромід (2,4 мл, 1M тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,25 г, 51%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 - 1,97 (м, 12 H), 2,33 (с, 3 H), 4,44 (д, J=7,2 Гц, 1 H), 7,20 - 7,78 (м, 5 H).

## (4) 3-[[[4-({[1-(3-хлорфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метил]аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

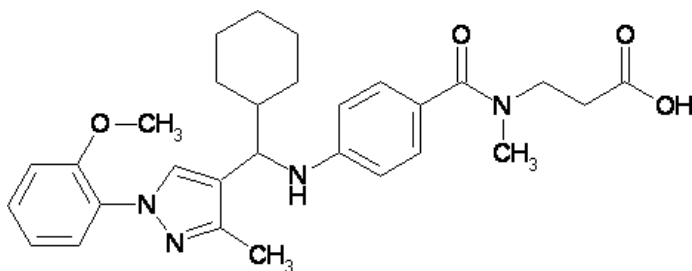
До розчину (3 мл) циклогексил[1-(3-хлорфеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метанолу (0,25 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно виливали в насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (5 мл) додавали

йодид натрію (0,19 г), карбонат натрію (0,13 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,20 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °C протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-((циклогексил[1-(3-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,35 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (3 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,5 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,24 г, 58%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 - 2,07 (м, 11 H), 2,36 (с, 3 H), 2,71 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,07 (с, 3 H), 3,72 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 4,19 (д, J=6,1 Гц, 1 H), 6,48 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,12 - 7,73 (м, 7 H).

#### Приклад 72

3-[[4-((1-(2-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл](циклогексил)метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



#### (1) метил 1-(2-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат

Метил 3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат (7,3 г), синтезований в Прикладі 1(3), розчиняли в N,N-диметилацетаміді (150 мл) додавали 2-метоксифенілборонову кислоту (15,9 г), ацетат міді (18,2 г) і піридин (16,2 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, до фільтрату додавали 1N хлорводневу кислоту (100 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (10,3 г, 80%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,55 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H), 6,80 - 8,50 (м, 5 H).

#### (2) 1-(2-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід

Розчин (50 мл) метил 1-(2-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилату (10,3 г), синтезованого в згаданому вище (1), в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (350 мл) алюмогідриду літію (1,6 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш знову охолоджували льодом і послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (4,2 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (21,0 мл) і воду (4,2 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (2,5 г), 1-(2-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-метанол, як блідо-жовте масло. Його розчиняли в толуолі (50 мл), додавали діоксид марганцю (1,0 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником з насадкою Діна-Старка 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і діоксид марганцю збирали фільтруванням. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,2 г, 87%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,58 (с, 3 H), 3,92 (с, 3 H), 7,00 - 7,80 (м, 4 H), 8,50 (с, 1 H), 9,99 (с, 1 H).

#### (3) циклогексил[1-(2-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метанол

До розчину (15 мл) 1-(2-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбальдегіду (1,5 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані по краплям при охолодженні льодом додавали циклогексилмагнійбромід (11,0 мл, 1M тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне

співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,1 г, 53%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,90 - 2,10 (м, 12 Н), 2,34 (с, 3 Н), 3,87 (с, 3 Н), 4,43 (дд, J=7,6, 3,0 Гц, 1 Н), 7,00 - 7,75 (м, 4 Н), 7,92 (с, 1 Н).

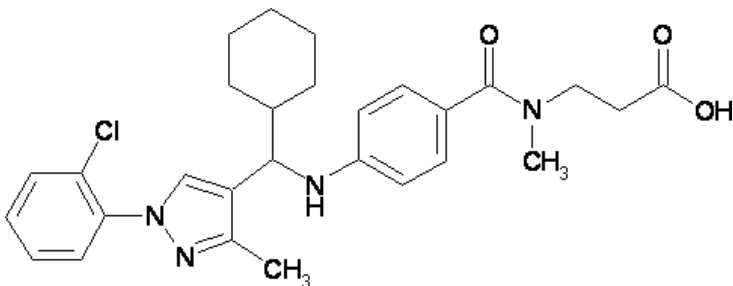
5 (4) 3-[[[4-((циклогексил[1-(2-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До розчину (5 мл) циклогексил[1-(2-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метанолу (0,40 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,15 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно виливали в насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (5,0 мл) додавали йодид натрію (0,30 г), карбонат натрію (0,21 г) і етил 3-[[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,33 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[[4-((циклогексил[1-(2-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,10 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (1,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,04 г, 6%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,83 - 1,97 (м, 11 Н), 2,26 (с, 3 Н), 2,69 (ш с, 2 Н), 3,03 (с, 3 Н), 3,62 - 3,78 (м, 2 Н), 3,82 (с, 3 Н), 4,20 (д, J=6,6 Гц, 1 Н), 6,93 - 7,70 (м, 9 Н).

Приклад 73

30 3-[[[4-((1-(2-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл](циклогексил)метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) метил 1-(2-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат

35 Метил 3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат (4,5 г), синтезований в Прикладі 1(3), розчиняли в N,N-диметилацетаміді (100 мл), додавали 2-хлорфенілборонову кислоту (10,0 г), ацетат міді (11,7 г) і піридин (10,4 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, до фільтрату додавали 1N хлорводневу кислоту (100 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,0 г, 25%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,55 (с, 3 Н), 3,85 (с, 3 Н), 6,79 - 7,40 (м, 5 Н).

(2) 1-(2-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід

45 Розчин (20 мл) метил 1-(2-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилату (2,0 г), синтезованого в згаданому вище (1), в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (20 мл) алюмогідриду літію (0,30 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш знову охолоджували льодом і послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (0,80 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (4,0 мл) і воду (0,80 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (0,36 г), 1-(2-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-метанол, як блідо-жовте масло. Його розчиняли в толуолі (10

мл), додавали діоксид марганцю (2,0 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником з насадкою Діна-Старка протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і діоксид марганцю збирали фільтруванням. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,27 г, 15%), як безбарвну

5 тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,59 (с, 3 Н), 7,00 - 7,70 (м, 4 Н), 8,32 (с, 1 Н), 10,02 (с, 1 Н).

(3) циклогексил[1-(2-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метанол

До розчину (5 мл) 1-(2-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбальдегіду (0,27 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані по краплям при охолодженні льодом

10 додавали циклогексилмагнійбромід (2,0 мл, 1М тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,29 г, 79%), як блідо-жовте

15 масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,90 - 2,20 (м, 12 Н), 2,35 (с, 3 Н), 4,45 (д, J=7,2 Гц, 1 Н), 7,20 - 7,60 (м, 4 Н), 7,76 (с, 1 Н).

(4) 3-[[4-({циклогексил[1-(2-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

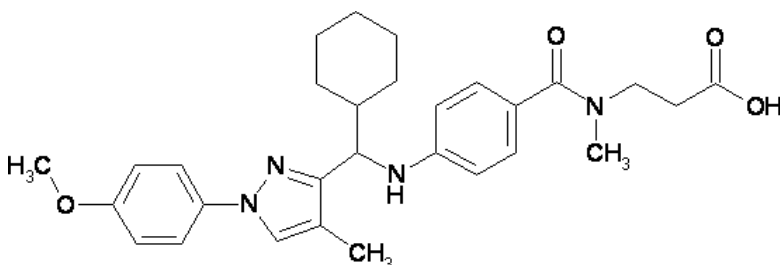
До розчину (5 мл) циклогексил[1-(2-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метанолу (0,29 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,11 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно виливали в насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (3 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (5,0 мл), додавали йодид натрію (0,21 г), карбонат натрію (0,15 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,24 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-({циклогексил[1-(2-хлорфеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,24 г), як блідо-жовте масло.

25 Його розчиняли в етанолі (2,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,18 г, 37%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 2,08 (м, 11 Н), 2,34 (с, 3 Н), 2,65 - 2,80 (м, 2 Н), 3,08 (с, 3 Н), 3,73 (ш с, 2 Н), 4,23 (д, J=6,1 Гц, 1 Н), 6,54 (ш с, 2 Н), 7,29 - 7,79 (м, 7 Н).

Приклад 74

3-[[4-({циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 1-(4-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-карбоксилат

Етил 4-метил-1Н-піразол-3-карбоксилат (2,58 г) розчиняли в N,N-диметилацетаміді (50 мл)

50 додавали 4-метоксифенілборонову кислоту (5,0 г), ацетат міді (6,0 г) і піридин (5,3 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, до фільтрату додавали 1N хлорводневу кислоту (50 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при

пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,7 г, 66%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,21 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 2,33 (с, 3 Н), 3,85 (с, 3 Н), 4,22 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 6,94 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,28 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,50 (с, 1 Н).

(2) 1-(4-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-карбальдегід

Розчин (10 мл) етил 1-(4-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-карбоксилату (2,7 г), синтезованого в згаданому вище (1), в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (20 мл) алюмогідриду літію (0,40 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш знову охолоджували льодом і послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (1,0 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (5,0 мл) і воду (1,0 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (1,38 г) 1-(4-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-метанол як блідо-жовте масло. Його розчиняли в толуолі (30 мл), додавали діоксид марганцю (2,0 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником з насадкою Діна-Старка протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і діоксид марганцю збирали фільтруванням. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,96 г, 43%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,41 (с, 3 Н), 3,87 (с, 3 Н), 7,01 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,38 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,55 (с, 1 Н), 9,88 (с, 1 Н).

(3) циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-іл]метанол

До розчину (10 мл) 1-(4-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-карбальдегіду (0,96 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані по краплям при охолодженні льодом додавали циклогексилмагнійбромід (6,0 мл, 1М тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,70 г, 53%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,61 - 1,87 (м, 12 Н), 2,19 (с, 3 Н), 3,86 (с, 3 Н), 4,34 (дд, J=9,7, 4,4 Гц, 1 Н), 6,95 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,32 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,41 (с, 1 Н).

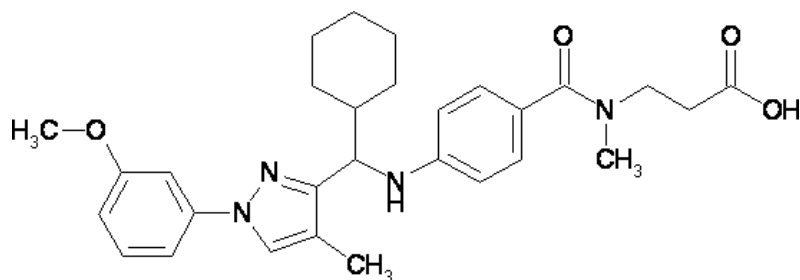
(4) 3-[[[4-((циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До розчину (5 мл) циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-іл]метанолу (0,40 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,15 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно виливали в насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (3 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (10,0 мл), додавали йодид натрію (0,30 г), карбонат натрію (0,21 г) і етил 3-[[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,34 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[[4-((циклогексил[1-(4-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,06 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (1,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,04 г, 6%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,84 - 2,07 (м, 11 Н), 2,18 (с, 3 Н), 2,71 (ш с, 2 Н), 3,08 (с, 3 Н), 3,72 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,88 (с, 3 Н), 4,24 (д, J=9,1 Гц, 1 Н), 6,30 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,94 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,10 - 7,26 (м, 4 Н), 7,37 (с, 1 Н).

Приклад 75

3-[[[4-((циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 1-(3-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-карбоксилат

Етил 4-метил-1Н-піразол-3-карбоксилат (2,58 г) розчиняли в N,N-диметилацетаміді (50 мл), додавали 3-метоксифенілборонову кислоту (5,0 г), ацетат міді (6,0 г) і піридин (5,3 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, до фільтрату додавали 1N хлорводневу кислоту (50 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,9 г, 46%), як блідо-жовте масло.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 1,43 (т,  $J=7,2$  Гц, 3 Н), 2,37 (с, 3 Н), 3,87 (с, 3 Н), 4,43 (к,  $J=7,2$  Гц, 2 Н), 6,94 -7,50 (м, 5 Н).

(2) 1-(3-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-карбальдегід

Розчин (5 мл) етил 1-(3-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-карбоксилату (1,9 г), синтезованого в згаданому вище (1), в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (20 мл) алюмогідриду літію (0,29 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш знову охолоджували льодом, і послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (0,76 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,8 мл) і воду (0,76 мл). Залишок фільтрували через целіт, і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (0,99 г), 1-(3-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-метанол, як блідо-жовте масло. Його розчиняли в толуолі (15 мл), додавали діоксид марганцю (0,32 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником з насадкою Діна-Старка протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і діоксид марганцю збирали фільтруванням. Фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,84 г, 54%), як жовту тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 2,39 (с, 3 Н), 3,89 (с, 3 Н), 6,80 - 7,45 (м, 4 Н), 7,74 (с, 1 Н), 10,13 (с, 1 Н).

(3) циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-іл]метанол

До розчину (10 мл) 1-(3-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-карбальдегіду (0,84 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані по краплям при охолодженні льодом додавали циклогексилмагнійбромід (7,0 мл, 1М тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,62 г, 52%), як блідо-жовте масло.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,99 - 2,00 (м, 12 Н), 2,12 (с, 3 Н), 3,86 (с, 3 Н), 4,52 (т,  $J=6,6$  Гц, 1 Н), 6,75 - 7,32 (м, 4 Н), 7,64 (с, 1 Н).

(4) 3-[[4-((циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

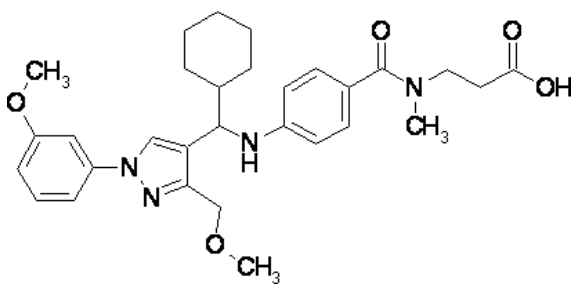
До розчину (5 мл) циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-іл]метанолу (0,52 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,19 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно виливали в насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (3 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (10,0 мл), додавали йодид натрію (0,39 г), карбонат натрію (0,28 г) і етил 3-[[4-(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,38 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш

перемішували при 70 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[[4-(циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-іл]метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,16 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (2,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,5 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,09 г, 11%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,97 - 2,06 (м, 11 Н), 2,09 (с, 3 Н), 2,73 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,08 (с, 3 Н), 3,72 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,87 (с, 3 Н), 4,40 (д, J=7,2 Гц, 1 Н), 6,62 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,78 (дд, J=7,8, 2,1 Гц, 1 Н), 7,10 - 7,50 (м, 5 Н), 7,57 (с, 1 Н).

Приклад 76

3-[[[4-(циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-3-(метоксиметил)-1Н-піразол-4-іл]метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) метил 3-(метоксиметил)-1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксилат

До розчину метил 3-(метоксиметил)-1Н-піразол-4-карбоксилату (2,8 г), синтезованого в Прикладі 29(1) в N,N-диметилацетаміді (50 мл) додавали 3-метоксифенілборонову кислоту (5,0 г), ацетат міді (6,0 г) і піридин (5,3 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, до фільтрату додавали 1N хлорводневу кислоту (50 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,1 г, 23%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,51 (с, 3 Н), 3,87 (с, 3 Н), 3,92 (с, 3 Н), 4,80 (с, 2 Н), 7,29 - 7,93 (м, 4 Н), 8,37 (с, 1 Н).

(2) 3-(метоксиметил)-1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбальдегід

Розчин (5 мл) метил 3-(метоксиметил)-1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксилату (1,1 г), синтезованого в згаданому вище (1), в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (10 мл) алюмогідриду літію (0,25 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш знову охолоджували льодом, і послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (0,38 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,9 мл) і воду (0,38 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (0,68 г), 3-(метоксиметил)-1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-метанол, як блідо-жовте масло. Його розчиняли в толуолі (15 мл), додавали діоксид марганцю (1,0 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником з насадкою Діна-Старка протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і діоксид марганцю збирали фільтруванням. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,30 г, 32%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,50 (с, 3 Н), 3,88 (с, 3 Н), 4,80 (с, 2 Н), 6,91 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1 Н), 7,16 - 7,49 (м, 3 Н), 8,40 (с, 1 Н), 10,07 (с, 1 Н).

(3) циклогексил[3-(метоксиметил)-1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-іл]метанол

До розчину (5 мл) 3-(метоксиметил)-1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбальдегіду (0,30 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані по краплям при охолодженні льодом додавали циклогексилмагнійбромід (2,0 мл, 1M тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і

залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,40 г, кількісно), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,89 - 2,21 (м, 11 H), 3,04 (шс, 1 H), 3,44 (с, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 4,41 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 4,61 (д, J=3,6 Гц, 2 H), 6,82 (ddd, J=8,1, 2,5, 0,8 Гц, 1 H), 7,14 - 7,40 (м, 3 H), 7,77 (с, 1 H).

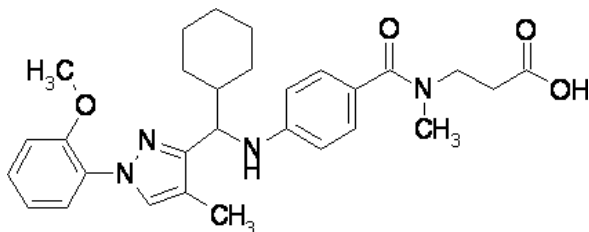
(4) 3-[[4-({циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-3-(метоксиметил)-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До розчину (5 мл) циклогексил[3-(метоксиметил)-1-(3-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метанолу (0,40 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,14 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв і охолоджували льодом і обережно виливали в насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (3 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (5,0 мл), додавали йодид натрію (0,23 г), карбонат натрію (0,18 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,25 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °C протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-({циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-3-(метоксиметил)-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,11 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (3,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,07 г, 10%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 2,12 (м, 11 H), 2,73 (т, J=6,5 Гц, 2 H), 3,07 (с, 3 H), 3,41 (с, 3 H), 3,72 (т, J=6,5 Гц, 2 H), 3,85 (с, 3 H), 4,34 (д, J=7,2 Гц, 1 H), 4,57 (с, 2 H), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,79 (дт, J=8,2, 1,3 Гц, 1 H), 7,11 - 7,38 (м, 5 H), 7,72 (с, 1 H).

Приклад 77

3-[[4-({циклогексил[1-(2-метоксифеніл)-4-метил-1H-піразол-3-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 1-(2-метоксифеніл)-4-метил-1H-піразол-3-карбоксилат

Етил 4-метил-1H-піразол-3-карбоксилат (4,0 г) розчиняли в N,N-диметилацетаміді (30 мл) додавали 2-метоксифенілборонову кислоту (7,9 г), ацетат міді (9,5 г) і піридин (8,4 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, до фільтрату додавали 1N хлорводневу кислоту (50 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,6 г, 25%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 2,37 (с, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 4,43 (к, J=7,2 Гц, 2 H), 7,00 - 7,45 (м, 4 H), 7,78 (с, 1 H).

(2) 1-(2-метоксифеніл)-4-метил-1H-піразол-3-карбальдегід

Розчин (5 мл) етил 1-(2-метоксифеніл)-4-метил-1H-піразол-3-карбоксилату (1,6 г), синтезованого в згаданому вище (1), в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (10 мл) алюмогідриду літію (0,50 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, охолоджували знову льодом і послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (1,3 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (6,5 мл) і воду (1,3 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат

концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (0,79 г), 1-(2-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-метанол, як блідо-жовте масло. Його розчиняли в толуолі (20 мл), додавали діоксид марганцю (2,0 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником з насадкою Діна-Старка протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і діоксид марганцю збирали фільтруванням. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,97 г, 70%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,39 (с, 3 Н), 3,90 (с, 3 Н), 7,00 - 7,45 (м, 3 Н), 7,64 - 7,84 (м, 2 Н), 10,13 (с, 1 Н).

(3) циклогексил[1-(2-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-іл]метанол

До розчину (10 мл) 1-(2-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-карбальдегіду (0,97 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані по краплям при охолодженні льодом додавали циклогексилмагнійбромід (5,0 мл, 1М тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,56 г, 40%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,99 - 2,00 (м, 12 Н), 2,12 (с, 3 Н), 3,86 (с, 3 Н), 4,52 (т, J=6,6 Гц, 1 Н), 6,75 - 7,32 (м, 4 Н), 7,64 (с, 1 Н).

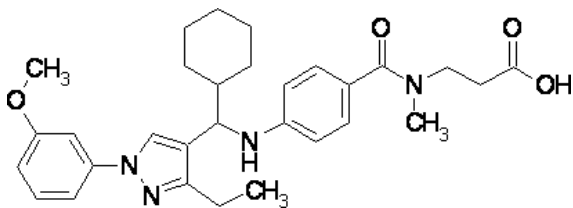
(4) 3-[[4-({циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До розчину (5 мл) циклогексил[1-(2-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-іл]метанолу (0,45 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,17 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом, і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (3 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (10,0 мл) додавали йодид натрію (0,33 г), карбонат натрію (0,24 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,38 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-({циклогексил[1-(2-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,09 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (2,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,06 г, 8%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 - 2,07 (м, 11 Н), 2,10 (с, 3 Н), 2,73 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,09 (с, 3 Н), 3,72 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,86 (с, 3 Н), 4,41 (д, J=7,2 Гц, 1 Н), 6,62 (д, J=8,3 Гц, 2 Н), 6,96 - 7,37 (м, 5 Н), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 7,70 (с, 1 Н).

Приклад 78

3-[[4-({циклогексил[3-етил-1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1)метил 3-етил-1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксилат

Метил 3-етил-1Н-піразол-4-карбоксилат (2,5 г), синтезований в Прикладі 39(1) розчиняли в N,N-диметилацетаміді (50 мл), додавали 3-метоксифенілборонову кислоту (5,0 г), ацетат міді (6,0 г) і піридин (5,3 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі.

Реакційну суміш фільтрували через целіт, до фільтрату додавали 1N хлорводневу кислоту (50 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи

5 вказану в заголовку цільову сполуку (2,3 г, 54%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,32 (т, J=7,5 Гц, 3 Н), 2,98 (к, J=7,5 Гц, 2 Н), 3,86 (с, 3 Н), 3,87 (с, 3 Н), 6,86 (ддд, J=8,2, 2,5, 0,9 Гц, 1 Н), 7,16 - 7,46 (м, 3 Н), 8,32 (с, 1 Н).

(2)3-етил-1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбальдегід

10 Розчин (5 мл) метил 3-етил-1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбоксилату (2,3 г), синтезованого в згаданому вище (1), в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (15 мл) алюмогідриду літію (0,34 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, охолоджували знову льодом і послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (0,88 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (4,4 мл), воду (0,88 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (2,3 г) 3-етил-1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-метанол як блідо-жовте масло. Його розчиняли в толуолі (50 мл), додавали діоксид марганцю (4,0 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником з насадкою Діна-Старка протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, діоксид марганцю збирали фільтруванням і розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,9 г, 94%), як жовту тверду речовину.

20 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,35 (т, J=7,6 Гц, 3 Н), 2,99 (к, J=7,6 Гц, 2 Н), 3,88 (с, 3 Н), 6,89 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1 Н), 7,11 - 7,50 (м, 3 Н), 8,33 (с, 1 Н), 10,00 (с, 1 Н).

(3)циклогексил[3-етил-1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-іл]метанол

25 До розчину (20 мл) 3-етил-1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-карбальдегіду (1,9 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані по краплям при охолодженні льодом додавали циклогексилмагнійбромід (12,0 мл, 1М тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (2,6 г, кількісно), вказану в заголовку цільову сполуку як блідо-жовте масло.

30 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,86 - 1,98 (м, 14 Н), 2,71 (к, J=7,5 Гц, 2 Н), 3,60 (шс, 1 Н), 3,87 (с, 3 Н), 4,44 (д, J=7,3 Гц, 1 Н), 6,78 (ддд, J=8,1, 2,4, 0,9 Гц, 1 Н), 7,14 - 7,38 (м, 3 Н), 7,78 (с, 1 Н).

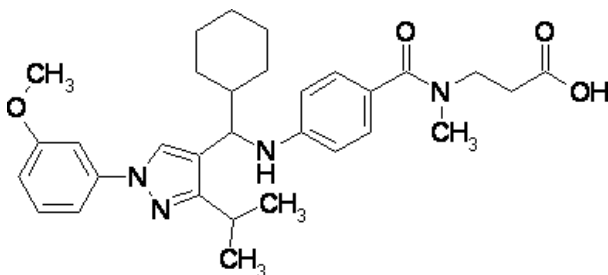
35 (4)3-[[4-((циклогексил[3-етил-1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

40 До розчину (5 мл) циклогексил[3-етил-1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-іл]метанолу (0,31 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,13 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (3 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (10,0 мл) додавали йодид натрію (0,23 г), карбонат натрію (0,15 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,25 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-((циклогексил[3-етил-1-(3-метоксифеніл)-1Н-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,16 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (3,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,12 г, 23%), як блідо-жовту тверду речовину.

55 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 - 2,07 (м, 14 Н), 2,62 - 2,81 (м, 4 Н), 3,07 (с, 3 Н), 3,72 (т, J=6,0 Гц, 2 Н), 3,85 (с, 3 Н), 4,22 (д, J=5,8 Гц, 1 Н), 6,51 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 6,76 (дт, J=8,2, 1,2 Гц, 1 Н), 7,10 - 7,37 (м, 5 Н), 7,65 (с, 1 Н).

## Приклад 79

3-{{{4-({циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1Н-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}(метил)аміно]пропанова кислота



5

## (1) метил 1-(3-метоксифеніл)-3-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксилат

Метил 3-(1-метилетил)-1Н-піразол-4-карбоксилат (2,8 г), синтезований в Прикладі 7(1) розчиняли в N,N-диметилацетаміді (50 мл), додавали 3-метоксифенілборонову кислоту (5,0 г), ацетат міді (6,0 г) і піридин (5,3 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, до фільтрату додавали 1N хлорводневу кислоту (50 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи

вказану в заголовку цільову сполуку (3,4 г, 75%), як блідо-жовте масло.  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,36 (д, J=7,0 Гц, 6 Н), 3,56 - 3,59 (м, 1 Н), 3,85 (с, 3 Н), 3,87 (с, 3 Н), 6,85 (ддд, J=8,1, 2,5, 1,0 Гц, 1 Н), 7,18 - 7,45 (м, 3 Н), 8,31 (с, 1 Н).

## (2) 1-(3-метоксифеніл)-3-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-4-карбальдегід

Розчин (15 мл) метил 1-(3-метоксифеніл)-3-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-4-карбоксилату (3,4 г), синтезованого в згаданому вище (1), в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (35 мл) алюмогідриду літію (0,48 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, охолоджували знову льодом і послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (1,25 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (6,3 мл), воду (1,25 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (2,7 г) 1-(3-метоксифеніл)-3-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-4-метанол як блідо-жовте масло. Його розчиняли в толуолі (50 мл), додавали діоксид марганцю (3,0 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником з насадкою Діна-Старка протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і діоксид марганцю збирали фільтруванням. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,6 г, 84%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,39 (д, J=6,8 Гц, 6 Н), 3,48 - 3,52 (м, 1 Н), 3,88 (с, 3 Н), 6,88 (дд, J=7,8, 2,1 Гц, 1 Н), 7,09 - 7,45 (м, 3 Н), 8,33 (с, 1 Н), 10,02 (с, 1 Н).

## (3) циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-3-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-4-іл]метанол

До розчину (20 мл) 1-(3-метоксифеніл)-3-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-4-карбальдегіду (2,6 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані по краплям при охолодженні льодом додавали циклогексилмагнійбромід (15,0 мл, 1М тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (2,6 г, 75%), вказану в заголовку цільову сполуку як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,90 - 2,15 (м, 17 Н), 3,00 - 3,20 (м, 1 Н), 3,86 (с, 3 Н), 4,46 (д, J=7,6 Гц, 1 Н), 6,63 - 7,48 (м, 4 Н), 7,77 (с, 1 Н).

## (4) 3-{{{4-({циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1Н-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}(метил)аміно]пропанова кислота

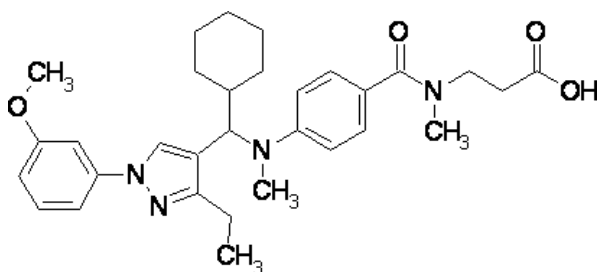
До розчину (5 мл) циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-3-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-4-іл]метанолу (0,45 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,18 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (10,0

мл) додавали йодид натрію (0,30 г), карбонат натрію (0,21 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,34 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °C протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-({циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-3-(1-метилетил)-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,37 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (5,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,28 г, 38%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 1,27 (м, 11 H), 1,30 - 1,40 (м, 6 H), 2,73 (д, J=6,0 Гц, 2 H), 2,94 - 3,17 (м, 4 H), 3,73 (д, J=6,0 Гц, 2 H), 3,85 (с, 3 H), 4,26 (д, J=6,0 Гц, 1 H), 6,52 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,75 (ddd, J=8,2, 2,5, 0,9 Гц, 1 H), 7,10 - 7,32 (м, 5 H), 7,62 (с, 1 H).

Приклад 80

3-[[4-({циклогексил[3-етил-1-(3-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метил}(метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

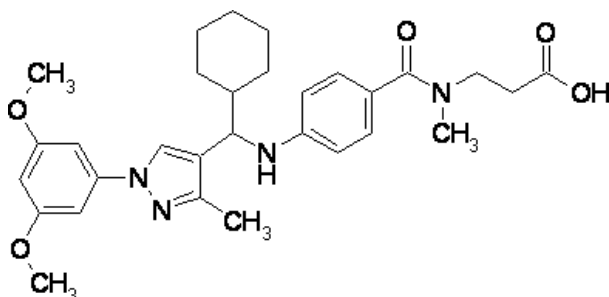


До розчину етил 3-[[4-({циклогексил[3-етил-1-(3-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (1,1 г), синтезованого в Прикладі 78(4), в N,N-диметилацетаміді (5 мл) при охолодженні льодом додавали гідрид натрію (0,16 г) і після перемішування протягом 30 хв додавали метилйодид (0,37 мл). Баню з льодом видаляли, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсоллом одержуючи етил 3-[[4-({циклогексил[3-етил-1-(3-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл]метил}(метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]-пропаноат (0,23 г, 75%), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (3,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=10:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,10 г, 10%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 1,99 (м, 14 H), 2,17 (с, 3 H), 2,72 (к, J=7,4 Гц, 2 H), 2,76 - 2,90 (м, 2 H), 3,07 (с, 3 H), 3,75 - 3,85 (м, 5 H), 4,22 (д, J=5,3 Гц, 1 H), 6,50 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,76 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 7,07 - 7,43 (м, 5 H), 7,65 (с, 1 H).

Приклад 81

3-[[4-({циклогексил[1-(3,5-диметоксифеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) метил 1-(3,5-диметоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат

Метил 3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилат (3,9 г), синтезований в Прикладі 1(3), розчиняли в N,N-диметилацетаміді (50 мл) додавали 3,5-диметоксифенілборонову кислоту (10,0 г), ацетат міді (10,0 г) і піридин (8,9 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, до фільтрату додавали 1N хлорводневу кислоту (50 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,0 г, 40%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,55 (с, 3 Н), 3,85 (с, 6 Н), 6,41 (т, J=2,3 Гц, 1 Н), 6,83 (д, J=2,3 Гц, 2 Н), 8,30 (с, 1 Н).

(2) 1-(3,5-диметоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід

Розчин (15 мл) метил 1-(3,5-диметоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбоксилату (3,0 г), синтезованого в згаданому вище (1), в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (35 мл) алюмогідриду літію (0,42 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, охолоджували знову льодом і послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (1,1 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (5,5 мл), воду (1,1 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (2,7 г), 1-(3,5-диметоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-метанол, як блідо-жовте масло. Його розчиняли в толуолі (30 мл), додавали діоксид марганцю (2,0 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником з насадкою Діна-Старка протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, діоксид марганцю збирали фільтруванням і розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,0 г, 74%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,55 (с, 3 Н), 3,85 (с, 6 Н), 6,44 (с, 1 Н), 6,82 - 6,84 (м, 2 Н), 8,30 (с, 1 Н), 9,98 (с, 1 Н).

(3) циклогексил[1-(3,5-диметоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метанол

До розчину (10 мл) 1-(3,5-диметоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-карбальдегіду (2,0 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані по краплям при охолодженні льодом додавали циклогексилмагнійбромід (15,0 мл, 1М тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,6 г, 40%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,89 - 2,00 (м, 12 Н), 2,33 (с, 3 Н), 3,84 (с, 6 Н), 4,40 - 4,45 (м, 1 Н), 6,34 (т, J=2,1 Гц, 1 Н), 6,81 (д, J=2,3 Гц, 2 Н), 7,76 (с, 1 Н).

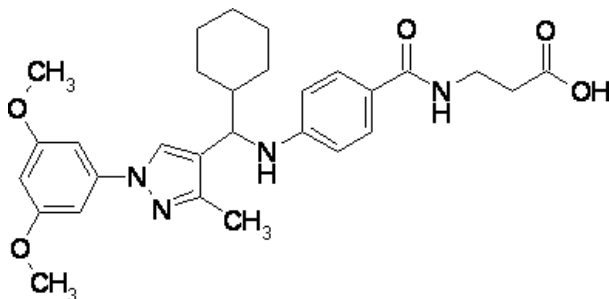
(4) 3-[[4-({циклогексил[1-(3,5-диметоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До розчину (20 мл) циклогексил[1-(3,5-диметоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метанолу (1,0 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,40 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом, і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (15 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (15,0 мл) додавали йодид натрію (0,67 г), карбонат натрію (0,45 г) і етил 3-[[4-(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,75 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-({циклогексил[1-(3,5-диметоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,74 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (5,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (3,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,46 г, 29%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 - 2,02 (м, 11 H), 2,35 (с, 3 H), 2,70 (ш с, 2 H), 3,06 (с, 3 H), 3,71 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,82 (с, 6 H), 4,18 (д, J=5,8 Гц, 1 H), 6,32 (т, J=2,2 Гц, 1 H), 6,49 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,77 (с, 2 H), 7,26 (д, 2 H), 7,64 (с, 1 H).

Приклад 82

- 5 3-({[4-({циклогексил[1-(3,5-диметоксифеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропанова кислота

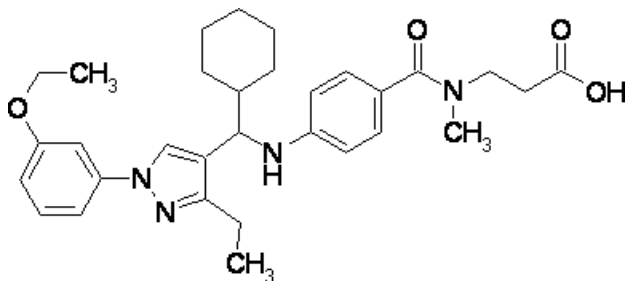


- 10 До розчину (20 мл) циклогексил[1-(3,5-диметоксифеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метанолу (1,0 г), синтезований в Прикладі 81(3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,40 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (15 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом.
- 15 Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (15,0 мл) додавали йодид натрію (0,67 г), карбонат натрію (0,45 г) і етил 3-({[4-амінофеніл]карбоніл}аміно)пропаноат (0,70 г), синтезований в Прикладі 1(2), і суміш перемішували при 70 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом.
- 20 Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-({[4-({циклогексил[1-(3,5-диметоксифеніл)-3-метил-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропаноат (1,3 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (5,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (3,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,65 г, 42%), як безбарвну тверду речовину.

- 30 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 1,98 (м, 11 H), 2,35 (с, 3 H), 2,65 (т, J=6,0 Гц, 2 H), 3,66 (д, J=6,0 Гц, 2 H), 3,80 (с, 6 H), 4,20 (д, J=6,0 Гц, 1 H), 6,31 (т, J=2,2 Гц, 1 H), 6,49 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,60 (д, J=6,0 Гц, 1 H), 6,75 (с, 2 H), 7,53 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,62 (с, 1 H).

Приклад 83

- 35 3-({[4-({циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}(метил)аміно)пропанова кислота



(1) метил 1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-карбоксилат

- 40 Метил 3-етил-1H-піразол-4-карбоксилат (6,9 г), синтезований в Прикладі 39(1) розчиняли в N,N-диметилацетаміді (150 мл) додавали 3-етоксифенілборонову кислоту (15,0 г), ацетат міді (16,4 г) і піридин (14,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, до фільтрату додавали 1N хлорводневу кислоту (70 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою

хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,4 г, 36%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,32 (т, J=7,5 Гц, 3 Н), 1,44 (т, J=7,0 Гц, 3 Н), 2,98 (к, J=7,5 Гц, 2 Н), 3,85 (с, 3 Н), 4,10 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 6,84 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1 Н), 7,14 - 7,43 (м, 3 Н), 8,31 (с, 1 Н).

(2) 1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1Н-піразол-4-карбальдегід

Розчин (15 мл) метил 1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1Н-піразол-4-карбоксилату (4,4 г), синтезованого в згаданому вище (1), в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (35 мл) алюмогідриду літію (0,61 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, суміш знову охолоджували льодом, і послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (1,6 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (8,0 мл) і воду (1,6 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (3,5 г) 1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1Н-піразол-4-метанол як блідо-жовте масло. Його розчиняли в толуолі (100 мл), додавали діоксид марганцю (4,0 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником з насадкою Діна-Старка протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, діоксид марганцю збирали фільтруванням і розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,4 г, 87%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,29 - 1,50 (м, 6 Н), 2,99 (к, J=7,5 Гц, 2 Н), 4,11 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 6,88 (дд, J=8,2, 2,4, 0,8 Гц, 1 Н), 7,15 - 7,45 (м, 3 Н), 8,32 (с, 1 Н), 10,00 (с, 1 Н).

(3) циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1Н-піразол-4-іл]метанол

До розчину (20 мл) 1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1Н-піразол-4-карбальдегіду (1,7 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані по краплям при охолодженні льодом додавали циклогексилмагнійбромід (12,0 мл, 1M тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,2 г, 96%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,79 - 1,97 (м, 18 Н), 2,71 (к, J=7,5 Гц, 2 Н), 4,07 - 4,21 (м, 2 Н), 4,44 (дд, J=7,3, 2,6 Гц, 1 Н), 6,77 (дд, J=7,9, 2,1 Гц, 1 Н), 7,13 - 7,37 (м, 3 Н), 7,78 (с, 1 Н).

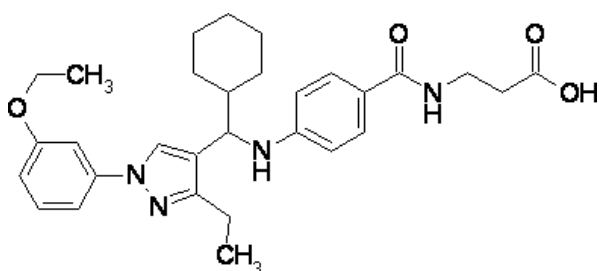
(4) 3-[[[4-((циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1Н-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До розчину (10 мл) циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1Н-піразол-4-іл]метанолу (0,60 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,24 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (15 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (10,0 мл) додавали йодид натрію (0,27 г), карбонат натрію (0,29 г) і етил 3-[[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,45 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °C протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[[4-((циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1Н-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,7 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (3,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (3,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,66 г, 69%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,90 - 2,30 (м, 17 Н), 2,60 - 2,75 (м, 4 Н), 3,06 (с, 3 Н), 3,72 (т, J=6,4 Гц, 1 Н), 4,08 (к, J=6,9 Гц, 2 Н), 4,22 (д, J=5,7 Гц, 1 Н), 6,50 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,74 (дд, J=8,7, 1,9 Гц, 1 Н), 7,09 - 7,34 (м, 5 Н), 7,64 (с, 1 Н).

Приклад 84

3-[[[4-((циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1Н-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

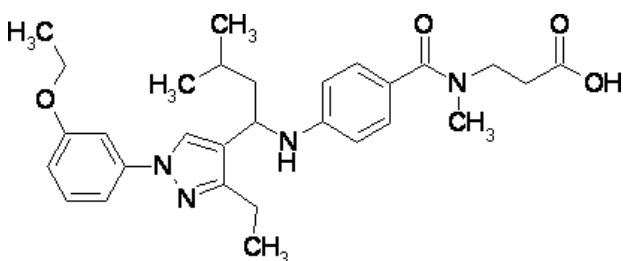


До розчину (10 мл) циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метанола (0,60 г), синтезованого в Прикладі 83(3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,24 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (15 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (10,0 мл) додавали йодид натрію (0,27 г), карбонат натрію (0,29 г) і етил 3-[[4-(4-амінофеніл)карбоніл]аміно]пропаноат (0,43 г), синтезований в Прикладі 1(2), і суміш перемішували при 70 °C протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-((циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл]аміно]пропаноат (0,6 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (3,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (3,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,59 г, 63%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,97 - 2,00 (м, 17 H), 2,56 - 2,81 (м, 4 H), 3,64 (к, J=5,8 Гц, 2 H), 4,06 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 4,24 (д, J=6,0 Гц, 1 H), 6,50 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,54 - 6,62 (м, 1 H), 6,73 (дд, J=7,7, 2,1 Гц, 1 H), 7,07 - 7,32 (м, 3 H), 7,53 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,63 (с, 1 H).

Приклад 85

3-[[4-((1-[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) 1-[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутан-1-ол

До розчину (20 мл) 1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-карбальдегіду (1,7 г), синтезованого в Прикладі 83(2) в тетрагідрофурані по краплям при охолодженні льодом додавали ізобутилмагнійбромід (12,0 мл, 1M тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,4 г, 67%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 (дд, J=6,4, 2,4 Гц, 6 H), 1,18 - 1,90 (м, 9 H), 2,75 (к, J=7,6 Гц, 2 H), 4,09 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 4,81 (д, J=3,6 Гц, 1 H), 6,77 (ддд, J=8,1, 2,4, 0,9 Гц, 1 H), 7,11 - 7,38 (м, 3 H), 7,79 (с, 1 H).

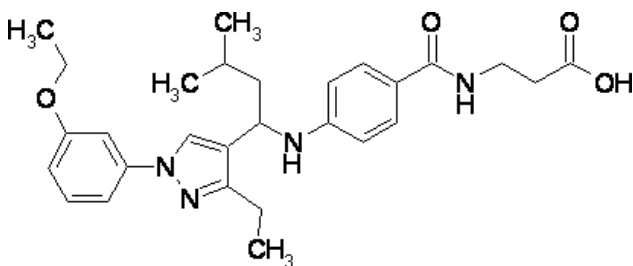
(2) 3-[[4-((1-[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До розчину (10 мл) 1-[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутан-1-олу (0,71 г), синтезованого в згаданому вище (1), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,39 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (15 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (15,0 мл) додавали йодид натрію (0,53 г), карбонат натрію (0,35 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,59 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-((1-[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,55 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (3,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (3,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,46 г, 39%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,89 - 2,00 (м, 15 H), 2,56 - 2,82 (м, 4 H), 3,06 (с, 3 H), 3,72 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 4,08 (к, J=6,8 Гц, 2 H), 4,46 (т, J=6,8 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=7,2 Гц, 2 H), 6,75 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1 H), 7,05 - 7,38 (м, 5 H), 7,72 (ш с, 1 H).

Приклад 86

3-[[4-((1-[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутил)аміно)феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота

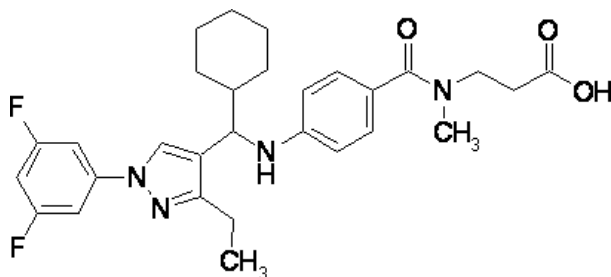


До розчину (10 мл) 1-[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутан-1-олу (0,71 г), синтезованого в Прикладі 85(1) в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,39 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (15 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (15,0 мл) додавали йодид натрію (0,53 г), карбонат натрію (0,35 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноат (0,55 г), синтезований в Прикладі 1(2), і суміш перемішували при 70 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-((1-[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]-3-метилбутил)аміно)феніл]карбоніл]аміно}пропаноат (0,56 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (3,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (3,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,54 г, 47%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,84 - 1,10 (м, 6 H), 1,32 (т, J=7,6 Гц, 3 H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,57 - 1,87 (м, 3 H), 2,58 - 2,80 (м, 4 H), 3,67 (к, J=5,9 Гц, 2 H), 4,07 (к, J=6,8 Гц, 2 H), 4,48 (т, J=6,6 Гц, 1 H), 4,75 (ш с, 1 H), 6,53 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,66 (т, J=5,9 Гц, 1 H), 6,74 (дд, J=8,1, 1,7 Гц, 1 H), 7,07 - 7,33 (м, 3 H), 7,57 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,68 (с, 1 H).

## Приклад 87

3-[[[4-({циклогексил[1-(3,5-дифторфеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метил]аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



5

## (1) метил 1-(3,5-дифторфеніл)-3-етил-1H-піразол-4-карбоксилат

Суміш метил 3-оксопентаноат (5,2 г) і диметилформаміду диметилацеталу (5,6 мл) перемішували при 100 °С протягом ночі і суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури. До реакційної суміші додавали етанол (100 мл) і 3,5-дифторфенілгідазину гідрохлорид (7,9 г) і суміш ще перемішували при 100 °С протягом 15 г. Після самовільного охолодження, етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:10, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (6,5 г, 62%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,21 (т, J=7,4 Гц, 3 Н), 3,03 (к, J=7,4 Гц, 2 Н), 3,87 (с, 3 Н), 6,87 - 7,11 (м, 3 Н), 8,02 (с, 1 Н).

## (2) 1-(3,5-дифторфеніл)-3-етил-1H-піразол-4-карбальдегід

Розчин (35 мл) метил 1-(3,5-дифторфеніл)-3-етил-1H-піразол-4-карбоксилату (6,5 г), синтезованого в згаданому вище (1), в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (65 мл) алюмогідриду літію (0,94 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш знову охолоджували льодом і послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (2,5 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (12,5 мл) і воду (2,5 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (3,3 г), 1-(3,5-дифторфеніл)-3-етил-1H-піразол-4-метанол, як блідо-жовте масло. Його розчиняли в толуолі (100 мл), додавали діоксид марганцю (6,0 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником з насадкою Діна-Старка протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, діоксид марганцю збирали фільтруванням і розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,1 г, 51%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,25 (т, J=7,6 Гц, 3 Н), 3,03 (к, J=7,6 Гц, 2 Н), 6,85 - 7,11 (м, 3 Н), 8,07 (с, 1 Н), 9,99 (с, 1 Н).

## (3) циклогексил[1-(3,5-дифторфеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метанол

До розчину (10 мл) 1-(3,5-дифторфеніл)-3-етил-1H-піразол-4-карбальдегіду (1,5 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані по краплям при охолодженні льодом додавали циклогексилмагнійбромід (12,0 мл, 1M тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,9 г, кількісно), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 1,32 - 2,14 (м, 12 Н), 2,78 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,35 (дд, J=8,2, 2,9 Гц, 1 Н), 6,80 - 7,12 (м, 3 Н), 7,62 (с, 1 Н).

## (4) 3-[[[4-({циклогексил[1-(3,5-дифторфеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метил]аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До розчину (15 мл) циклогексил[1-(3,5-дифторфеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метанолу (0,96 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,40 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно додавали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували

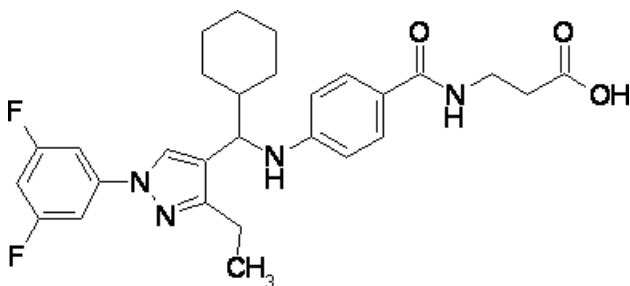
етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (15,0 мл) додавали йодид натрію (0,68 г), карбонат натрію (0,48 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)амінопропаноат (0,75 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-((циклогексил[1-(3,5-дифторфеніл)-3-етил-1Н-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)амінопропаноат (0,90 г), як блідо-жовте масло.

Його розчиняли в етанолі (3,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (3,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,70 г, 44%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 2,08 (м, 14 Н), 2,59 - 2,89 (м, 4 Н), 3,08 (с, 3 Н), 3,73 (т, J=6,5 Гц, 2 Н), 4,19 (д, J=6,8 Гц, 1 Н), 6,53 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 6,77 - 7,30 (м, 5 Н), 7,52 (с, 1 Н).

Приклад 88

3-[[4-((циклогексил[1-(3,5-дифторфеніл)-3-етил-1Н-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл]амінопропанова кислота

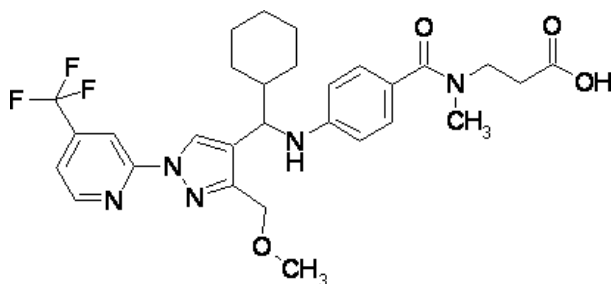


До розчину (15 мл) циклогексил[1-(3,5-дифторфеніл)-3-етил-1Н-піразол-4-іл]метанола (0,96 г), синтезованого в Прикладі 87(3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,40 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (15,0 мл) додавали йодид натрію (0,68 г), карбонат натрію (0,48 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]амінопропаноат (0,70 г), синтезований в Прикладі 1(2), і суміш перемішували при 70 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-((циклогексил[1-(3,5-дифторфеніл)-3-етил-1Н-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл]амінопропаноат (0,80 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (3,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (3,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,50 г, 33%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 (т, J=7,5 Гц, 3 Н), 1,06 - 2,08 (м, 11 Н), 2,65 (т, J=5,7 Гц, 2 Н), 2,78 (к, J=7,5 Гц, 2 Н), 3,67 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,20 (д, J=6,8 Гц, 1 Н), 6,52 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,57 - 6,68 (м, 1 Н), 6,77 - 7,10 (м, 3 Н), 7,51 (с, 1 Н), 7,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад 89

3-[[4-((циклогексил[3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)амінопропанова кислота



(1) метил 3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-карбоксилат

До розчину метил 3-(метоксиметил)-1H-піразол-4-карбоксилату (1,8 г), синтезованого в Прикладі 29(1) в N,N-диметилформаміді (20 мл) додавали 2-хлор-4-трифторметилпіридин (2,0 г) і карбонат калію (2,3 г) і суміш перемішували при 100 °C протягом ночі. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і фільтрували через целіт, до фільтрату додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,62 г, 18%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,54 (с, 3 H), 3,89 (с, 3 H), 4,83 (с, 2 H), 7,47 (дд, J=5,1, 0,9 Гц, 1 H), 8,31 (с, 1 H), 8,61 (д, J=5,1 Гц, 1 H), 9,04 (с, 1 H).

(2) 3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-карбальдегід

Розчин (2 мл) метил 3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-карбоксилату (0,62 г), синтезованого в згаданому вище (1), в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (5 мл) алюмогідриду літію (0,10 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш знову охолоджували льодом і послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (0,2 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і воду (0,2 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (0,53 г) 3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-метанол як блідо-жовте масло. Його розчиняли в толуолі (30 мл), додавали діоксид марганцю (2,0 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником з насадкою Діна-Старка протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і діоксид марганцю збирали фільтруванням. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,59 г, кількісно), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,53 (с, 3 H), 4,83 (с, 2 H), 7,50 (д, J=4,9 Гц, 1 H), 8,31 (с, 1 H), 8,63 (д, J=5,1 Гц, 1 H), 9,09 (с, 1 H), 10,10 (с, 1 H).

(3) циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}метанол

До розчину (10 мл) 3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-карбальдегіду (0,59 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані по краплям при охолодженні льодом додавали циклогексилмагнійбромід (4,0 мл, 1M тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,23 г, 30%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 1,96 (м, 12 H), 3,45 (с, 3 H), 4,43 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 4,58 - 4,65 (м, 2 H), 7,38 (д, J=0,9 Гц, 1 H), 8,15 - 8,60 (м, 3 H).

(4) 3-[[4-[(циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До розчину (5 мл) циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[4-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}метанолу (0,23 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (5,0 мл) додавали йодид натрію (0,14 г), карбонат натрію (0,10 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропанат (0,17 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш

перемішували при 70 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-[(циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[4-

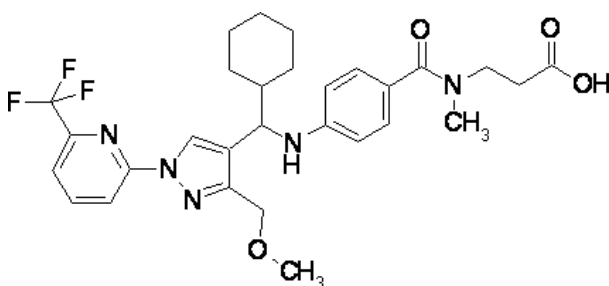
5 (трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)(метил)аміно]пропаноат (0,10 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (1,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл).

10 Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,04 г, 10%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 2,18 (м, 11 H), 2,70 (т, J=6,3 Гц, 2 H), 3,06 (с, 3 H), 3,42 (с, 3 H), 3,71 (т, J=6,3 Гц, 2 H), 4,36 (д, J=7,2 Гц, 1 H), 4,57 (д, J=2,1 Гц, 2 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,24 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,37 (д, J=5,3 Гц, 1 H), 8,16 (с, 1 H), 8,36 (с, 1 H), 8,53 (д, J=5,3 Гц, 1 H).

15 Приклад 90

3-[[4-[(циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота



20 (1) метил 3-(метоксиметил)-1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбоксилат

До розчину метил 3-(метоксиметил)-1Н-піразол-4-карбоксилату (5,1 г), синтезованого в Прикладі 29(1) в N,N-диметилформаміді (70 мл) додавали 2-хлор-6-трифторметилпіридин (5,0 г) і карбонат калію (6,2 г) і суміш перемішували при 100 °С протягом ночі. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і фільтрували через целіт, до фільтрату додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (6,5 г, 69%) як безбарвні кристали.

30 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,54 (с, 3 H), 3,89 (с, 3 H), 4,83 (с, 2 H), 7,62 (д, J=7,2 Гц, 1 H), 8,00 - 8,02 (м, 1 H), 8,25 - 8,30 (м, 1 H), 9,06 (с, 1 H).

(2) 3-(метоксиметил)-1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбальдегід

Розчин (10 мл) метил 3-(метоксиметил)-1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбоксилату (6,5 г), синтезованого в згаданому вище (1), в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (25 мл) алюмогідриду літію (0,79 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш знову охолоджували льодом і послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (2,0 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (10,0 мл) і воду (2,0 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (6,0 г) 3-(метоксиметил)-1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-метанол як блідо-жовте масло. Його розчиняли в толуолі (100 мл), додавали діоксид марганцю (3,0 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником з насадкою Діна-Старка протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і діоксид марганцю збирали фільтруванням. Розчинник упарювали при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (5,3 г, 90%), як жовте масло.

45 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,53 (с, 3 H), 4,83 (с, 2 H), 7,66 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 8,05 - 8,08 (м, 1 H), 8,27 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 9,13 (с, 1 H), 10,10 (с, 1 H).

(3) циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанол

50 До розчину (100 мл) 3-(метоксиметил)-1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-карбальдегіду (5,3 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані по краплям при охолодженні льодом додавали циклогексилмагнійбромід (25,0 мл, 1M тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,6 г, 67%), як блідо-жовте масло.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,94 - 2,22 (м, 11 Н), 2,95 (д,  $J=6,0$  Гц, 1 Н), 3,45 (с, 3 Н), 4,44 (дд,  $J=7,7, 6,0$  Гц, 1 Н), 4,50 - 4,65 (м, 2 Н), 7,53 (д,  $J=7,0$  Гц, 1 Н), 7,93 - 8,00 (м, 1 Н), 8,14 (д,  $J=8,3$  Гц, 1 Н), 8,45 (с, 1 Н).

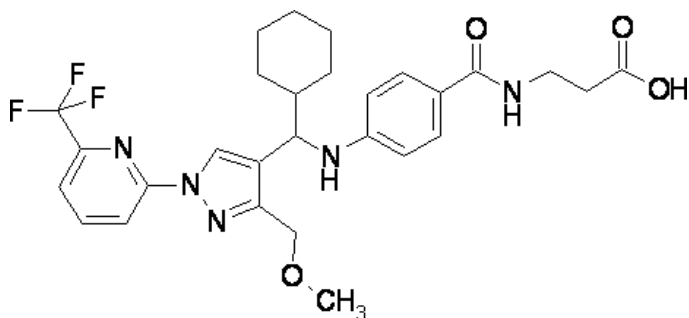
(4) 3-[[{4-[(циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До розчину (5 мл) циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанолу (0,50 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,15 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (5,0 мл) додавали йодид натрію (0,37 г), карбонат натрію (0,26 г) і етил 3-[[{4-амінофеніл}карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,34 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[{4-[(циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,08 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (3,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,06 г, 7%), як безбарвну тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,92 - 2,19 (м, 11 Н), 2,73 (ш с, 2 Н), 3,08 (с, 3 Н), 3,41 (с, 3 Н), 3,72 (т,  $J=6,2$  Гц, 2 Н), 4,36 (д,  $J=8,0$  Гц, 1 Н), 4,57 (д,  $J=2,1$  Гц, 2 Н), 6,58 (д,  $J=8,7$  Гц, 2 Н), 7,20 - 7,30 (м, 2 Н), 7,51 - 8,12 (м, 3 Н), 8,40 (с, 1 Н).

Приклад 91

3-[[{4-[(циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл]аміно]пропанова кислота



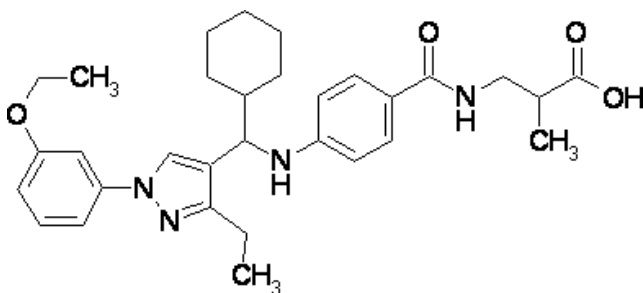
До розчину (5 мл) циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метанолу (0,50 г), синтезованого в Прикладі 90(3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,15 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (5,0 мл) додавали йодид натрію (0,37 г), карбонат натрію (0,26 г) і етил 3-[[{4-амінофеніл}карбоніл]аміно]пропаноат (0,32 г), синтезований в Прикладі 1(2), і суміш перемішували при 70 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1,

об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-([4-(циклогексил{3-(метоксиметил)-1-[6-(трифторметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл)аміно]пропаноат (0,07 г), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в етанолі (3,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,06 г, 8%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,87 - 2,17 (м, 11 H), 2,67 (т, J=5,7 Гц, 2 H), 3,41 (с, 3 H), 3,56 - 3,77 (м, 2 H), 4,38 (д, J=7,6 Гц, 1 H), 4,56 (д, J=2,3 Гц, 2 H), 6,47 - 6,71 (м, 3 H), 7,46 - 8,11 (м, 5 H), 8,40 (с, 1 H).

Приклад 92

3-([4-(циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл)аміно)-2-метилпропанова кислота



(1) метил 4-([циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)бензоат

До розчину (5 мл) циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метанолу (0,64 г), синтезованого в Прикладі 83(3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,22 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (10,0 мл) додавали йодид натрію (0,44 г), карбонат натрію (0,30 г) і метил 4-амінобензоат (0,35 г) і суміш перемішували при 70 °C протягом ночі. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,34 г, 38%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,76 - 1,85 (м, 17 H), 2,63 - 2,82 (м, 2 H), 3,82 (с, 3 H), 4,02 - 4,11 (м, 2 H), 4,27 (ш с, 1 H), 6,51 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 6,75 (дд, J=2,4, 0,9 Гц, 1 H), 7,09 - 7,26 (м, 3 H), 7,64 (с, 1 H), 7,80 (д, J=8,9 Гц, 2 H).

(2) 4-([циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)бензойна кислота

До розчину метил 4-([циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)бензоату (0,34 г), синтезованого в згаданому вище (1), в етанолі (6,0 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (6,0 мл) і суміш перемішували при 60 °C протягом 6 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (8,0 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (0,33 г, кількісно) вказану в заголовку цільову сполуку як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 2,00 (м, 17 H), 2,72 (к, J=7,5 Гц, 2 H), 3,99 - 4,11 (м, 2 H), 4,28 (д, J=5,8 Гц, 1 H), 6,52 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 6,74 (дд, J=8,1, 2,5, 0,8 Гц, 1 H), 7,10 - 7,25 (м, 3 H), 7,65 (с, 1 H), 7,84 (д, J=8,9 Гц, 2 H).

(3) 3-([4-(циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл)аміно)-2-метилпропанова кислота

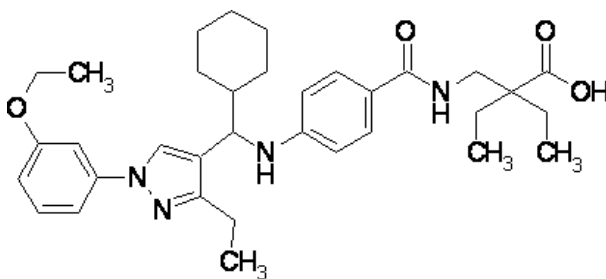
4-([Циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)бензойну кислоту (0,18 г), синтезовану в згаданому вище (2), розчиняли в N,N-диметилформаміді (3 мл) при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміді (0,11 г), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (0,09 г) і метил 3-аміно-2-метилпропаноат (0,07 г) і суміш перемішували протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення)

одержуючи метил 3-({[4-({циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)-2-метилпропаноат (0,03 г), як жовте масло. Його розчиняли в етанолі (2,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (0,5 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,02 г, 9%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 2,00 (м, 20 H), 2,62 - 2,91 (м, 3 H), 3,59 - 3,75 (м, 2 H), 4,07 (к, J=6,8 Гц, 2 H), 4,24 (д, J=6,0 Гц, 1 H), 6,43 - 6,59 (м, 3 H), 6,74 (дд, J=8,1, 2,4 Гц, 1 H), 7,08 - 7,66 (м, 6 H).

Приклад 93

2-([4-({циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)метил]-2-етилбутанова кислота

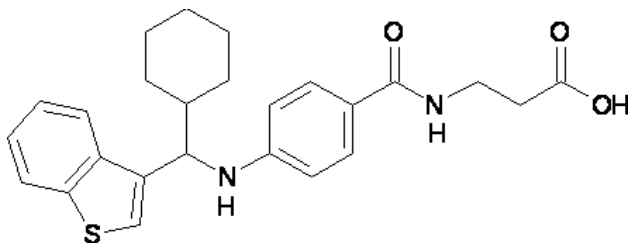


4-({Циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)бензойну кислоту (0,18 г), синтезовану в Прикладі 92(2), розчиняли в N,N-диметилформаміді (3 мл) при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (0,11 г), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (0,09 г), етил 2-(амінометил)-2-етилбутаноату гідрохлорид (0,12 г) і триетиламін (0,09 мл) і суміш перемішували протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 2-([4-({циклогексил[1-(3-етоксифеніл)-3-етил-1H-піразол-4-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)метил]-2-етилбутаноат (0,18 г), як жовте масло. Його розчиняли в етанолі (2,0 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,0 мл) і суміш перемішували при 60 °C протягом ночі. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (2,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,17 г, 74%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (т, J=7,4 Гц, 6 H), 1,00 - 1,99 (м, 21 H), 2,72 (к, J=7,5 Гц, 2 H), 3,62 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 4,07 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 4,24 (д, J=6,0 Гц, 1 H), 6,38 - 6,47 (м, 1 H), 6,51 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 6,73 (ддд, J=7,1, 1,5, 1,2 Гц, 1 H), 7,09 - 7,24 (м, 3 H), 7,54 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,63 (с, 1 H).

Приклад A1

3-([4-({1-бензотіофен-3-іл(циклогексил)метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропанова кислота



(1) 1-бензотіофен-3-іл(циклогексил)метанол

До розчину (40 мл) 1-бензотіофен-3-карбальдегіду (2,25 г) в тетрагідрофурані по краплям додавали 1,0M тетрагідрофурановий розчин циклогексилмагнійброміду (20,9 мл) при 0 °C і суміш перемішували протягом 1,5 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою

хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=3:17, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,37 г, 69%) як оранжеве масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 1,31 (м, 5 H), 1,43 - 1,52 (м, 1 H), 1,60 - 1,73 (м, 2 H), 1,74 - 1,83 (м, 1 H), 1,83 - 1,96 (м, 2 H), 1,97 - 2,05 (м, 1 H), 4,83 (дд, J=6,8, 3,2 Гц, 1 H), 7,30 - 7,40 (м, 3 H), 7,82 - 7,93 (м, 2 H).

(2) 3-[хлор(циклогексил)метил]-1-бензотіофен

До розчину 1-бензотіофен-3-іл(циклогексил)метанола (2,32 г), синтезованого вище, в толуолі (25 мл) по краплям додавали тіонілхлорид (824 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г. Реакційну суміш виливали у охолоджений льодом насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,42 г, 97%) як оранжеве масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 1,34 (м, 5 H), 1,46 - 1,56 (м, 1 H), 1,60 - 1,72 (м, 2 H), 1,76 - 1,86 (м, 1 H), 2,10 - 2,28 (м, 2 H), 5,03 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 7,32 - 7,43 (м, 3 H), 7,82 - 7,93 (м, 2 H).

(3) 4-[[1-бензотіофен-3-іл(циклогексил)метил]аміно]бензойна кислота

До суміші 3-[хлор(циклогексил)метил]-1-бензотіофену (2,42 г), синтезованого вище, додавали метил 4-амінобензоат (2,77 г), йодид натрію (2,74 г) і N,N-диметилацетамід (50 мл) і карбонат натрію (1,94 г) і суміш перемішували в атмосфері аргону при 100 °C протягом ночі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:3, об'ємне співвідношення) одержуючи блідо-жовте масло. До суміші одержаного масла додавали тетрагідрофуран (20 мл) і етанол (20 мл) і 1N водний розчин гідроксиду натрію (20 мл) і суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок розчиняли у воді (40 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (20 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,80 г, 54%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,35 (м, 5 H), 1,60 - 2,03 (м, 6 H), 4,69 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 6,43 - 6,53 (м, 2 H), 7,22 (с, 1 H), 7,32 - 7,47 (м, 2 H), 7,73 - 7,91 (м, 4 H).

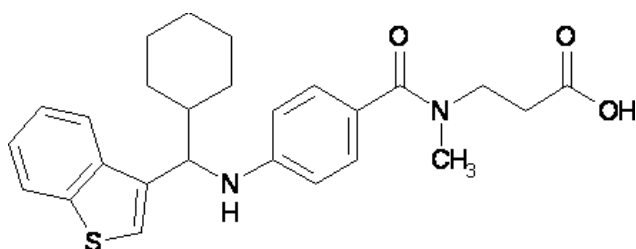
(4) 3-[[4-[[1-бензотіофен-3-іл(циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

До суміші 4-[[1-бензотіофен-3-іл(циклогексил)метил]аміно]бензойної кислоти (250 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (126 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (126 мг), триетиламіну (114 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (157 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи блідо-жовте масло. До суміші одержаного масла, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (201 мг, 67%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 1,32 (м, 5 H), 1,57 - 1,81 (м, 4 H), 1,81 - 1,99 (м, 2 H), 2,57 (т, J=5,7 Гц, 2 H), 3,53 - 3,63 (м, 2 H), 4,63 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 6,42 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,62 (т, J=6,1 Гц, 1 H), 7,18 (с, 1 H), 7,31 - 7,46 (м, 4 H), 7,80 - 7,89 (м, 2 H).

Приклад А2

3-[[4-[[1-бензотіофен-3-іл(циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

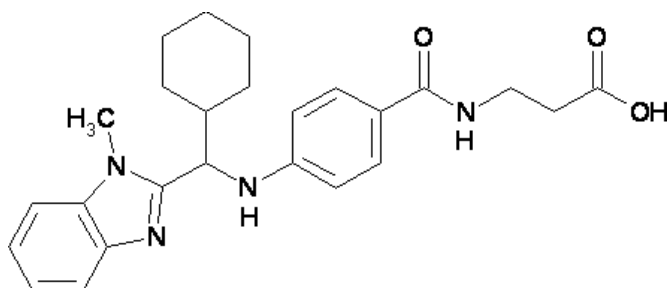


Використовуючи 4-[[1-бензотіофен-3-іл(циклогексил)метил]аміно]бензойну кислоту (250 мг), синтезовану в Прикладі A1(3), і етил 3-(метиламіно)пропаноат (108 мг) і таким же самим чином як в Прикладі A1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (220 мг, 71%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,34 (м, 5 H), 1,61 - 1,83 (м, 4 H), 1,83 - 2,00 (м, 2 H), 2,67 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,69 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 4,64 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 6,45 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,19 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,21 (с, 1 H), 7,33 - 7,45 (м, 2 H), 7,82 - 7,91 (м, 2 H).

Приклад A3

3-[[4-[[циклогексил(1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



(1) циклогексил(1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метанол

Використовуючи 1-метил-1H-бензоімідазол-2-карбальдегід (1,03 г) і таким же самим чином як в Прикладі A1(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (0,58 г, 37%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,05 - 1,30 (м, 5 H), 1,36 - 1,46 (м, 1 H), 1,58 - 2,03 (м, 5 H), 3,77 (с, 3 H), 4,65 (д, J=7,2 Гц, 1 H), 7,20 - 7,30 (м, 3 H), 7,65 - 7,73 (м, 1 H).

(2) 2-[хлор(циклогексил)метил]-1-метил-1H-бензоімідазол

Використовуючи циклогексил(1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метанол (0,58 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(2), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (605 мг, 97%), як коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 - 1,45 (м, 5 H), 1,50 - 1,60 (м, 1 H), 1,62 - 1,75 (м, 2 H), 1,81 - 1,92 (м, 1 H), 2,33 - 2,49 (м, 2 H), 3,87 (с, 3 H), 4,88 (д, J=9,9 Гц, 1 H), 7,24 - 7,38 (м, 3 H), 7,74 - 7,79 (м, 1 H).

(3) 4-[[циклогексил(1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метил]аміно]бензойної кислоти

Використовуючи 2-[хлор(циклогексил)метил]-1-метил-1H-бензоімідазол (605 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (87,0 мг, 10%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,04 - 1,32 (м, 5 H), 1,39 - 1,51 (м, 1 H), 1,60 - 1,84 (м, 3 H), 2,03 - 2,20 (м, 2 H), 3,90 (с, 3 H), 4,63 - 4,72 (м, 1 H), 5,90 - 6,04 (м, 1 H), 6,69 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,25 - 7,39 (м, 3 H), 7,73 - 7,81 (м, 1 H), 7,88 (д, J=8,7 Гц, 2 H).

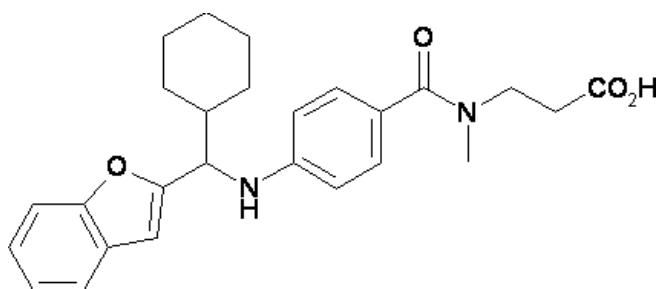
(4) 3-[[4-[[циклогексил(1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

Використовуючи 4-[[циклогексил(1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метил]аміно]бензойну кислоту (78,3 мг), синтезовану вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (39,5 мг, 42%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 - 1,40 (м, 6 H), 1,59 - 1,71 (м, 2 H), 1,71 - 1,84 (м, 1 H), 1,92 - 2,08 (м, 1 H), 2,13 - 2,26 (м, 1 H), 2,71 (т, J=5,3 Гц, 2 H), 3,71 - 3,83 (м, 2 H), 3,93 (с, 3 H), 4,59 - 4,71 (м, 1 H), 6,74 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,20 - 7,40 (м, 4 H), 7,59 - 7,70 (м, 3 H).

Приклад A4

3-[[4-[[1-бензофуран-2-іл(циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) 1-бензофуран-2-іл(циклогексил)метанол

Використовуючи 1-бензофуран-2-карбальдегід (2,52 г) і таким же самим чином як в Прикладі A1(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (2,38 г, 60%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 1,36 (м, 5 H), 1,49 - 1,59 (м, 1 H), 1,61 - 2,03 (м, 6 H), 4,50 - 4,57 (м, 1 H), 6,60 (с, 1 H), 7,16 - 7,29 (м, 2 H), 7,43 - 7,47 (м, 1 H), 7,50 - 7,55 (м, 1 H).

(2) 2-[хлор(циклогексил)метил]-1-бензофуран

Використовуючи 1-бензофуран-2-іл(циклогексил)метанол (1,20 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(2), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,17 г, 90%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 - 1,38 (м, 5 H), 1,50 - 1,86 (м, 4 H), 2,08 - 2,23 (м, 2 H), 4,78 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 6,66 (с, 1 H), 7,12 - 7,32 (м, 2 H), 7,45 - 7,56 (м, 2 H).

(3) 4-[[1-бензофуран-2-іл(циклогексил)метил]аміно]бензойної кислоти

Використовуючи 2-[хлор(циклогексил)метил]-1-бензофуран (1,17 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (523 мг, 32%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,05 - 1,38 (м, 5 H), 1,57 - 1,86 (м, 4 H), 1,88 - 2,03 (м, 2 H), 4,41 - 4,50 (м, 1 H), 4,52 - 4,62 (м, 1 H), 6,53 (с, 1 H), 6,60 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,14 - 7,25 (м, 2 H), 7,41 - 7,50 (м, 2 H), 7,85 (д, J=8,9 Гц, 2 H).

(4)

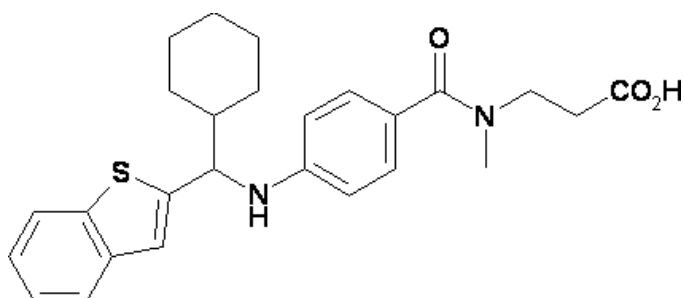
3-[[[4-[[1-бензофуран-2-іл(циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

Використовуючи 4-[[1-бензофуран-2-іл(циклогексил)метил]аміно]бензойну кислоту (250 мг), синтезовану вище, і етил 3-(метиламіно)пропаноат (113 мг) і таким же самим чином як в Прикладі A1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (226 мг, 73%), як блідо-червону тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,98 - 1,29 (м, 5 H), 1,39 - 1,50 (м, 1 H), 1,55 - 1,78 (м, 3 H), 1,83 - 2,03 (м, 2 H), 2,43 - 2,54 (м, 2 H), 2,89 (с, 3 H), 3,51 (т, J=7,3 Гц, 2 H), 4,38 - 4,49 (м, 1 H), 6,46 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 6,67 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,75 (с, 1 H), 7,11 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,14 - 7,26 (м, 2 H), 7,47 - 7,57 (м, 2 H).

Приклад A5

3-[[[4-[[1-бензотіофен-2-іл(циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) 1-бензотіофен-2-іл(циклогексил)метанол

Використовуючи 1-бензотіофен-2-карбальдегід (2,00 г) і таким же самим чином як в Прикладі A1(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,93 г, 64%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 1,35 (м, 5 H), 1,50 - 1,84 (м, 5 H), 1,99 - 2,10 (м, 2 H), 4,70 (дд, J = 7,2, 3,9 Гц, 1 H), 7,15 (с, 1 H), 7,24 - 7,36 (м, 2 H), 7,67 - 7,73 (м, 1 H), 7,77 - 7,83 (м, 1 H).

(2) 2-[хлор(циклогексил)метил]-1-бензотіофен

Використовуючи 1-бензотіофен-2-іл(циклогексил)метанол (1,93 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(2), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,94 г, 94%), як коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 - 1,38 (м, 5 H), 1,50 - 2,01 (м, 5 H), 2,15 - 2,25 (м, 1 H), 4,97 (д, J=7,8 Гц, 1 H), 7,21 (с, 1 H), 7,26 - 7,37 (м, 2 H), 7,66 - 7,73 (м, 1 H), 7,74 - 7,82 (м, 1 H).

(3) 4-[[1-бензотіофен-2-іл(циклогексил)метил]аміно]бензойної кислоти

Використовуючи 2-[хлор(циклогексил)метил]-1-бензотіофен (1,93 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (719 мг, 27%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,06 - 1,37 (м, 5 H), 1,61 - 1,90 (м, 5 H), 1,91 - 2,04 (м, 1 H), 4,51 - 4,67 (м, 1 H), 6,61 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 7,16 (с, 1 H), 7,21 - 7,36 (м, 2 H), 7,67 (д, J=7,0 Гц, 1 H), 7,74 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 2 H).

(4)

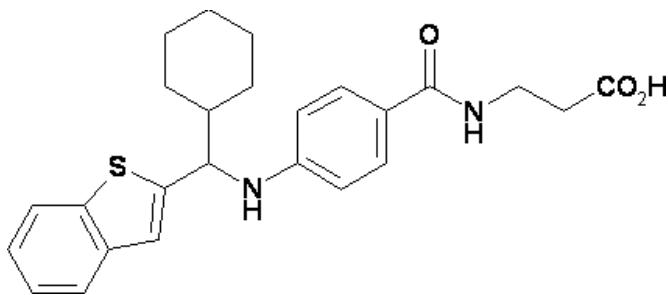
3-[[[4-[[1-бензотіофен-2-іл(циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

Використовуючи 4-[[1-бензотіофен-2-іл(циклогексил)метил]аміно]бензойну кислоту (250 мг), синтезовану вище, і етил 3-(метиламіно)пропаноат (108 мг) і таким же самим чином як в Прикладі A1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (277 мг, 90%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 1,06 - 1,36 (м, 5 H), 1,62 - 1,87 (м, 5 H), 1,91 - 2,01 (м, 1 H), 2,65 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,69 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 4,49 (д, J=6,2 Гц, 1 H), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,15 (с, 1 H), 7,18 - 7,35 (м, 4 H), 7,64 - 7,70 (м, 1 H), 7,71 - 7,76 (м, 1 H).

Приклад A6

3-[[[4-[[1-бензотіофен-2-іл(циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

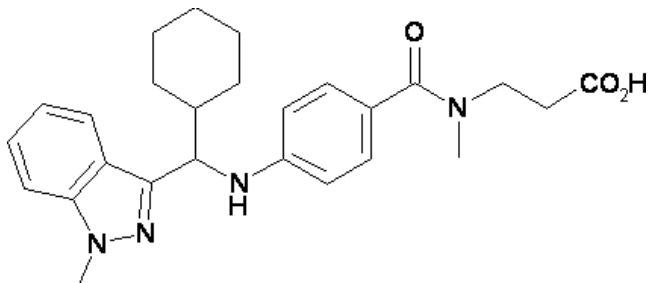


Використовуючи 4-[[1-бензотіофен-2-іл(циклогексил)метил]аміно]бензойну кислоту (250 мг), синтезовану в Прикладі A5(3), і таким же самим чином як в Прикладі A1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (275 мг, 92%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,06 - 1,35 (м, 5 H), 1,61 - 1,87 (м, 5 H), 1,89 - 2,01 (м, 1 H), 2,60 (т, J=5,7 Гц, 2 H), 3,55 - 3,67 (м, 2 H), 4,50 (д, J=6,2 Гц, 1 H), 6,53 - 6,64 (м, 3 H), 7,19 - 7,34 (м, 2 H), 7,50 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,66 (д, J=7,3 Гц, 1 H), 7,72 (д, J=7,9 Гц, 1 H).

Приклад A7

3-[[[4-[[циклогексил(1-метил-1H-індазол-3-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) циклогексил(1-метил-1H-індазол-3-іл)метанол

Використовуючи 1-метил-1H-індазол-3-карбальдегід (1,00 г) і таким же самим чином як в Прикладі A1(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (799 мг, 52%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,03 - 1,37 (м, 5 Н), 1,45 - 1,54 (м, 1 Н), 1,60 - 1,82 (м, 3 Н), 1,84 - 2,03 (м, 2 Н), 2,37 - 2,43 (м, 1 Н), 4,02 (с, 3 Н), 4,83 - 4,89 (м, 1 Н), 7,09 - 7,16 (м, 1 Н), 7,31 - 7,41 (м, 2 Н), 7,80 (д, J=8,1 Гц, 1 Н).

(2) 3-[хлор(циклогексил)метил]-1-метил-1Н-індазол

Використовуючи циклогексил(1-метил-1Н-індазол-3-іл)метанол (799 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі А1(2), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (818 мг, 95%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 1,38 (м, 5 Н), 1,40 - 1,50 (м, 1 Н), 1,59 - 1,70 (м, 2 Н), 1,77 - 1,87 (м, 1 Н), 2,18 - 2,40 (м, 2 Н), 4,03 (с, 3 Н), 5,06 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 7,12 - 7,19 (м, 1 Н), 7,32 - 7,42 (м, 2 Н), 7,87 (д, J=8,1 Гц, 1 Н).

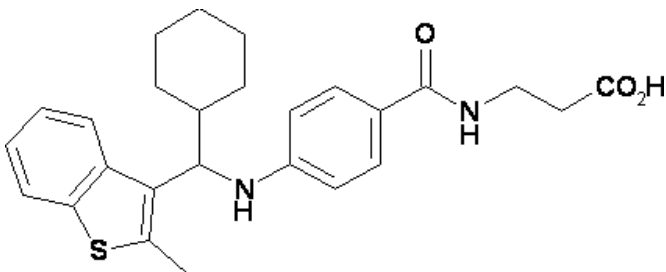
(3) 3-[[4-[[циклогексил(1-метил-1Н-індазол-3-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

До суміші 3-[хлор(циклогексил)метил]-1-метил-1Н-індазолу (465 мг), синтезованого вище, етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноату (531 мг), синтезованого в Прикладі 2(2), йодиду натрію (531 мг) і N,N-диметилацетаміду (10 мл) додавали карбонат натрію (375 мг) і суміш перемішували в атмосфері аргону при 100 °С протягом ночі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=3:2, об'ємне співвідношення) одержуючи білу тверду речовину. До суміші одержаної твердої речовини, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (356 мг, 45%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,97 - 1,34 (м, 5 Н), 1,47 - 1,82 (м, 4 Н), 1,89 - 2,10 (м, 2 Н), 2,66 (т, J=6,5 Гц, 2 Н), 3,03 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=6,5 Гц, 2 Н), 4,01 (с, 3 Н), 4,70 (д, J=7,0 Гц, 1 Н), 6,60 (д, J=8,6 Гц, 2 Н), 7,06 - 7,14 (м, 1 Н), 7,20 (д, J=8,6 Гц, 2 Н), 7,29 - 7,40 (м, 2 Н), 7,74 (д, J=8,1 Гц, 1 Н).

Приклад А8

3-[[4-[[циклогексил(2-метил-1-бензотіофен-3-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1) 3-бром-2-метил-1-бензотіофен

До розчину (50 мл) 2-метил-1-бензотіофену (5,00 г) в оцтовій кислоті по краплям при 0 °С додавали бром (1,90 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (8,02 г, кількісно), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,56 (с, 3 Н), 7,28 - 7,36 (м, 1 Н), 7,36 - 7,44 (м, 1 Н), 7,67 - 7,75 (м, 2 Н).

(2) циклогексил(2-метил-1-бензотіофен-3-іл)метанол

3-Бром-2-метил-1-бензотіофен (2,00 г), синтезований вище, розчиняли в тетрагідрофурані (40 мл) по краплям при -78 °С додавали 1,6М гексановий розчин н-бутиллітію (6,63 мл). Суміш перемішували в атмосфері азоту 10 хв, додавали циклогексанкарбальдегід (2,50 мл) і суміш перемішували -78 °С протягом 30 хв і при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при

пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=3:17, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,95 г, 85%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 1,42 (м, 5 H), 1,51 - 1,70 (м, 2 H), 1,71 - 1,92 (м, 3 H), 1,97 - 2,13 (м, 1 H), 2,24 - 2,35 (м, 1 H), 2,54 (с, 3 H), 4,74 (дд, J=9,1, 2,2 Гц, 1 H), 7,21 - 7,35 (м, 2 H), 7,71 - 7,77 (м, 1 H), 7,97 - 8,05 (м, 1 H).

(3) 3-[хлор(циклогексил)метил]-2-метил-1-бензотіофен

Використовуючи циклогексил(2-метил-1-бензотіофен-3-іл)метанол (1,95 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(2), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,98 г, 95%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,70 - 0,85 (м, 1 H), 0,96 - 1,40 (м, 4 H), 1,49 - 1,91 (м, 4 H), 2,24 - 2,32 (м, 1 H), 2,46 - 2,58 (м, 4 H), 4,94 (д, J=10,5 Гц, 1 H), 7,23 - 7,36 (м, 2 H), 7,70 - 7,75 (м, 1 H), 7,99 (д, J=7,5 Гц, 1 H).

(4) 4-[[циклогексил(2-метил-1-бензотіофен-3-іл)метил]аміно]бензойна кислота

Використовуючи 3-[хлор(циклогексил)метил]-2-метил-1-бензотіофен (1,98 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,69 г, 63%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 1,34 (м, 5 H), 1,39 - 1,51 (м, 1 H), 1,62 - 1,71 (м, 2 H), 1,78 - 1,89 (м, 1 H), 1,93 - 2,08 (м, 1 H), 2,09 - 2,20 (м, 1 H), 2,58 (с, 3 H), 4,56 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 6,46 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,21 - 7,36 (м, 2 H), 7,69 - 7,84 (м, 4 H).

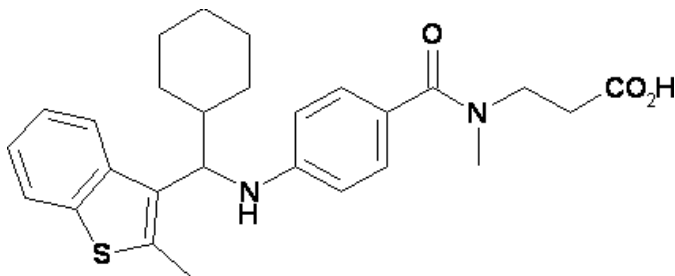
(5) 3-[[4-[[циклогексил(2-метил-1-бензотіофен-3-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота

Використовуючи 4-[[циклогексил(2-метил-1-бензотіофен-3-іл)метил]аміно]бензойну кислоту (300 мг), синтезовану вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (323 мг, 91%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 1,34 (м, 5 H), 1,40 - 1,51 (м, 1 H), 1,61 - 1,72 (м, 2 H), 1,78 - 1,88 (м, 1 H), 1,92 - 2,07 (м, 1 H), 2,09 - 2,20 (м, 1 H), 2,53 - 2,65 (м, 5 H), 3,54 - 3,65 (м, 2 H), 4,52 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 6,39 - 6,55 (м, 3 H), 7,20 - 7,34 (м, 2 H), 7,39 - 7,48 (м, 2 H), 7,72 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 7,81 (д, J=7,6 Гц, 1 H).

Приклад A9

3-[[4-[[циклогексил(2-метил-1-бензотіофен-3-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

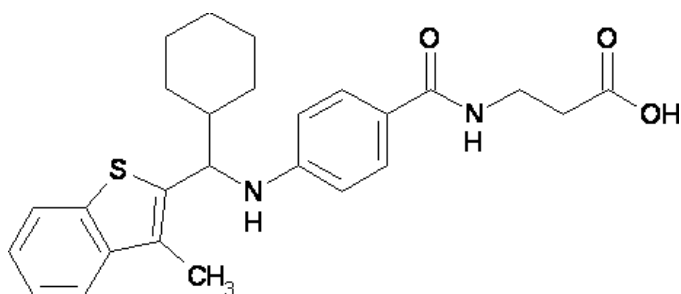


Використовуючи 4-[[циклогексил(2-метил-1-бензотіофен-3-іл)метил]аміно]бензойну кислоту (300 мг), синтезовану в Прикладі A8(4), і етил 3-(метиламіно)пропаноат (124 мг) і таким же самим чином як в Прикладі A1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (312 мг, 85%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 1,35 (м, 5 H), 1,39 - 1,50 (м, 1 H), 1,61 - 1,73 (м, 2 H), 1,78 - 1,88 (м, 1 H), 1,91 - 2,06 (м, 1 H), 2,09 - 2,20 (м, 1 H), 2,57 (с, 3 H), 2,58 - 2,67 (м, 2 H), 2,99 (с, 3 H), 3,67 (т, J=6,4 Гц, 1 H), 4,50 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 6,44 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,17 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,21 - 7,35 (м, 2 H), 7,73 (д, J=7,2 Гц, 1 H), 7,83 (д, J=7,6 Гц, 1 H).

Приклад A10

3-[[4-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1) циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метанол

Використовуючи 3-метил-1-бензотіофен-2-карбальдегід (2,00 г) і таким же самим чином як в Прикладі A1(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,65 г, 56%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 - 1,36 (м, 5 H), 1,41 - 1,52 (м, 1 H), 1,60 - 1,86 (м, 4 H), 2,01 (д, J=3,3 Гц, 1 H), 2,14 - 2,24 (м, 1 H), 2,37 (с, 3 H), 4,83 (дд, J=8,1, 3,3 Гц, 1 H), 7,27 - 7,39 (м, 2 H), 7,62 - 7,67 (м, 1 H), 7,77 - 7,82 (м, 1 H).

(2) 2-[хлор(циклогексил)метил]-3-метил-1-бензотіофен

Використовуючи циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метанол (1,65 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(2), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,68 г, 95%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,84 - 0,99 (м, 1 H), 1,04 - 1,39 (м, 4 H), 1,56 - 1,71 (м, 3 H), 1,77 - 1,88 (м, 1 H), 1,88 - 2,03 (м, 1 H), 2,32 - 2,45 (м, 4 H), 5,09 (д, J=9,6 Гц, 1 H), 7,29 - 7,39 (м, 2 H), 7,62 - 7,67 (м, 1 H), 7,75 - 7,80 (м, 1 H).

(3) 4-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]бензойної кислоти

Використовуючи 2-[хлор(циклогексил)метил]-3-метил-1-бензотіофен (1,68 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,63 г, 71%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 1,34 (м, 5 H), 1,53 - 1,87 (м, 5 H), 2,03 - 2,16 (м, 1 H), 2,44 (с, 3 H), 4,54 - 4,63 (м, 1 H), 6,46 (д, J=8,6 Гц, 2 H), 7,21 - 7,29 (м, 1 H), 7,30 - 7,38 (м, 1 H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 7,69 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 7,75 (д, J=8,6 Гц, 2 H).

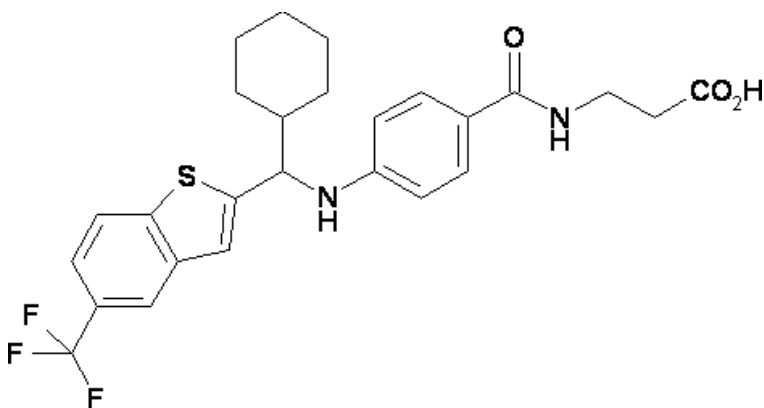
(4) 3-[[4-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

Використовуючи 4-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]бензойної кислоти (300 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (275 мг, 77%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,01 - 1,34 (м, 5 H), 1,53 - 1,85 (м, 5 H), 2,03 - 2,14 (м, 1 H), 2,44 (с, 3 H), 2,53 (т, J=5,6 Гц, 2 H), 3,50 - 3,61 (м, 2 H), 4,54 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 6,48 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 6,58 (т, J=5,9 Гц, 1 H), 7,20 - 7,27 (м, 1 H), 7,29 - 7,37 (м, 1 H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 7,62 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 7,67 (д, J=7,5 Гц, 1 H).

Приклад A11

3-[[4-[[циклогексил[5-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-іл]метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



(1) 5-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-карбальдегід

До розчину (40 мл) метил 5-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-карбоксилату (2,00 г) в тетрагідрофурані додавали алюмогідрид літію (292 мг) при 0 °C і суміш перемішували протягом

1 г. До гасіння реакції додавали воду (300 мкл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (300 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Одержаний нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи білу тверду речовину. До розчину одержаної твердої речовини в тетрагідрофурані (40 мл) додавали активний діоксид марганцю (9,00 г) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Діоксид марганцю відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,15 г, 65%), як коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 7,69 - 7,75 (м, 1 H), 8,00 - 8,06 (м, 1 H), 8,11 (с, 1 H), 8,21 - 8,25 (м, 1 H), 10,14 (с, 1 H).

(2) циклогексил[5-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-іл]метанол

Використовуючи 5-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-карбальдегід (1,15 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (860 мг, 55%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 - 1,35 (м, 5 H), 1,50 - 1,59 (м, 1 H), 1,62 - 1,85 (м, 4 H), 1,95 - 2,06 (м, 1 H), 2,12 - 2,18 (м, 1 H), 4,75 (д, J=7,2 Гц, 1 H), 7,22 (с, 1 H), 7,48 - 7,53 (м, 1 H), 7,87 - 7,92 (м, 1 H), 7,97 (с, 1 H).

(3) 2-[хлор(циклогексил)метил]-5-(трифторметил)-1-бензотіофен

До розчину циклогексил[5-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-іл]метанолу (860 мг), синтезованого вище, в толуолі (20 мл) додавали тіонілхлорид (239 мкл) і суміш перемішували при 100 °C протягом 1 г. Реакційну суміш виливали у охолоджений льодом насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (806 мг, 89%), як блідо-коричнєве масло/

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,99 - 1,37 (м, 5 H), 1,58 - 2,01 (м, 5 H), 2,13 - 2,23 (м, 1 H), 4,97 (д, J=7,8 Гц, 1 H), 7,29 (с, 1 H), 7,51 - 7,56 (м, 1 H), 7,86 - 7,91 (м, 1 H), 7,96 - 7,99 (м, 1 H).

(4) 4-({циклогексил[5-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-іл]метил}аміно)бензойна кислота

Використовуючи 2-[хлор(циклогексил)метил]-5-(трифторметил)-1-бензотіофен (806 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (68,7 мг, 7%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,07 - 1,37 (м, 5 H), 1,62 - 1,89 (м, 5 H), 1,90 - 2,00 (м, 1 H), 4,58 (д, J=6,3 Гц, 1 H), 6,59 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,25 (с, 1 H), 7,45 - 7,50 (м, 1 H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 7,84 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,93 - 7,96 (м, 1 H).

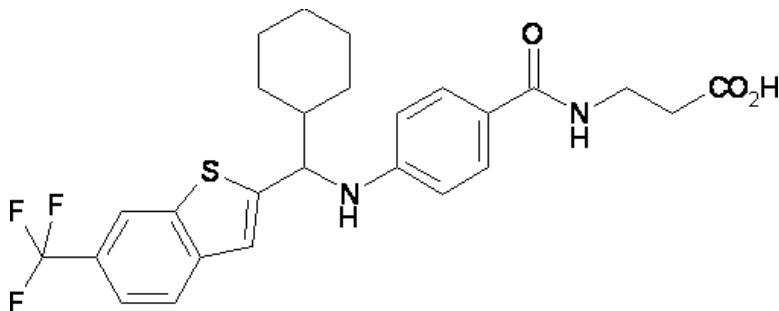
(5) 3-({[4-({циклогексил[5-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропанова кислота

Використовуючи 4-({циклогексил[5-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-іл]метил}аміно)бензойну кислоту (68,7 мг), синтезовану вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (57,8 мг, 73%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,36 (м, 5 H), 1,59 - 1,87 (м, 5 H), 1,88 - 1,99 (м, 1 H), 2,58 (т, J=5,3 Гц, 2 H), 3,54 - 3,66 (м, 2 H), 4,51 (д, J=6,4 Гц, 1 H), 6,56 (д, J=8,3 Гц, 2 H), 6,63 (т, J=5,7 Гц, 1 H), 7,22 (с, 1 H), 7,43 - 7,49 (м, 1 H), 7,51 (д, J=8,3 Гц, 2 H), 7,80 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,93 (с, 1 H).

Приклад A12

3-({[4-({циклогексил[6-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропанова кислота



(1) 6-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-карбальдегід

Використовуючи метил 6-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-карбоксилат (2,07 г) і таким же самим чином як в Прикладі А11(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,38 г, 75%), як коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 7,63 - 7,69 (м, 1 H), 8,06 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 8,08 (с, 1 H), 8,18 - 8,22 (м, 1 H), 10,15 (с, 1 H).

(2) циклогексил[6-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-іл]метанол

Використовуючи 6-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-карбальдегід (1,38 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі А1(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (668 мг, 35%), як жовту тверду речовину.

10 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,99 - 1,35 (м, 5 H), 1,50 - 1,60 (м, 1 H), 1,62 - 1,84 (м, 4 H), 1,94 - 2,04 (м, 1 H), 2,15 - 2,20 (м, 1 H), 4,76 (дд, J=6,9, 3,6 Гц, 1 H), 7,21 (с, 1 H), 7,52 - 7,58 (м, 1 H), 7,79 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 8,06 - 8,10 (м, 1 H).

(3) 2-[хлор(циклогексил)метил]-6-(трифторметил)-1-бензотіофен

Використовуючи циклогексил[6-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-іл]метанол (668 мг),  
15 синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі А11(3), одержували вказану в  
заголовку цільову сполуку (659 мг, 93%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 1,37 (м, 5 H), 1,58 - 1,86 (м, 4 H), 1,88 - 2,01 (м, 1 H), 2,12 - 2,22 (м, 1 H), 4,97 (д, J=7,8 Гц, 1 H), 7,28 (с, 1 H), 7,53 - 7,58 (м, 1 H), 7,80 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 8,05 - 8,08 (м, 1 H).

20 (4) 4-({циклогексил[6-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-іл]метил}аміно)бензойна кислота

Використовуючи 2-[хлор(циклогексил)метил]-6-(триформтил)-1-бензотіофен (659 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі А1(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (82,5 мг, 10%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,37 (м, 5 H), 1,62 - 1,88 (м, 5 H), 1,90 - 1,99 (м, 1 H), 25 4,58 (д, J=6,3 Гц, 1 H), 6,59 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,23 (с, 1 H), 7,50 - 7,55 (м, 1 H), 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 7,84 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,99 - 8,02 (м, 1 H).

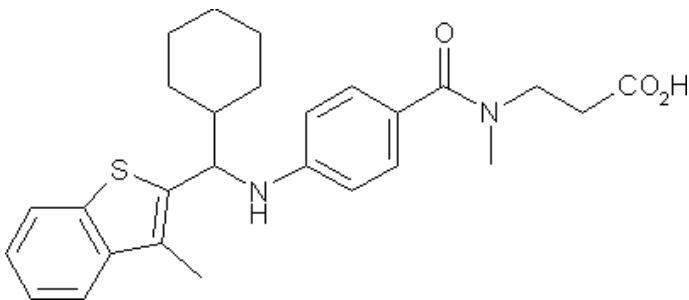
(5) 3-({[4-(циклогексил[6-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-іл]метил)аміно]феніл}карбоніл)аміно)пропанова кислота

30 Використовуючи 4-({циклогексил[6-(трифторметил)-1-бензотіофен-2-іл]метил]аміно)бензойну кислоту (82,5 мг), синтезовану вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (54,0 мг, 56%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,03 - 1,35 (м, 5 H), 1,58 - 1,87 (м, 5 H), 1,88 - 1,99 (м, 1 H), 2,53 - 2,63 (м, 2 H), 3,54 - 3,66 (м, 2 H), 4,52 (д, J=6,1 Гц, 1 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,58 - 6,66 (м, 1 H), 7,20 (с, 1 H), 7,46 - 7,55 (м, 3 H), 7,73 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 7,98 (с, 1 H).

### Приклад А13

3-{{(4-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота

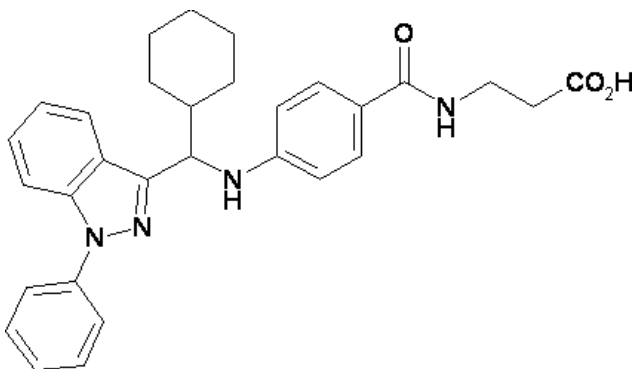


Використовуючи 4-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]бензойну кислоту (300 мг), синтезовану в Прикладі A10(3), і етил 3-(метиламіно)пропаноат (124 мг) і таким же  
45 самим чином як в Прикладі A1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (269 мг, 73%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,34 (м, 5 H), 1,53 - 1,87 (м, 5 H), 2,05 - 2,16 (м, 1 H), 2,45 (с, 3 H), 2,59 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 2,97 (с, 3 H), 3,65 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 4,53 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 6,50 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,18 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,22 - 7,29 (м, 1 H), 7,30 - 7,38 (м, 1 H), 7,63 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 7,70 (д, J=7,7 Гц, 1 H).

### Приклад А14

3-[[[4-[[циклогексил(1-феніл-1Н-індазол-3-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



5

(1) метил 1-феніл-1Н-індазол-3-карбоксилат

До суміші метил 1Н-індазол-3-карбоксилату (3,44 г), фенілборонової кислоти (4,76 г), піридину (2,84 мл) і N,N-диметилформаміду (70 мл) додавали ацетат міді (II) (5,32 г) і суміш перемішували при 30 °С протягом ночі. Нерозчинний матеріал відфільтровували, додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим гідрокарбонатом натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,58 г, 32%), як блідо-жовте масло.

10

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 4,07 (с, 3 Н), 7,35 - 7,60 (м, 5 Н), 7,70 - 7,77 (м, 3 Н), 8,30 - 8,35 (м, 1 Н).

15

(2) 1-феніл-1Н-індазол-3-карбальдегід

До розчину (40 мл) метил 1-феніл-1Н-індазол-3-карбоксилату (2,25 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані по краплям при 0 °С додавали 1,5М толуольний розчин діізобутиلالюмогідриду (26,7 мл) і суміш перемішували протягом 1 г. До гасіння реакції додавали 1Н хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали 1Н хлорводневою кислотою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи безбарвне масло. До розчину одержаного масла в тетрагідрофурані (40 мл) додавали активний діоксид марганцю (8,00 г) і суміш перемішували при 50 °С протягом 5 г. Додавали ще активний діоксид марганцю (1,00 г) і суміш перемішували при 50 °С протягом 1 г. Діоксид марганцю відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=3:17, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (926 мг, 47%), як блідо-жовте масло.

20

25

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 7,39 - 7,47 (м, 1 Н), 7,47 - 7,55 (м, 2 Н), 7,57 - 7,64 (м, 2 Н), 7,72 - 7,80 (м, 3 Н), 8,37 - 8,42 (м, 1 Н), 10,34 (с, 1 Н).

30

(3) циклогексил(1-феніл-1Н-індазол-3-іл)метанол

Використовуючи 1-феніл-1Н-індазол-3-карбальдегід (926 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі А1(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (716 мг, 56%), як блідо-жовте масло.

35

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,11 - 1,31 (м, 5 Н), 1,51 - 1,84 (м, 4 Н), 1,94 - 2,08 (м, 2 Н), 2,52 (д, J=4,5 Гц, 1 Н), 4,93 - 5,00 (м, 1 Н), 7,18 - 7,25 (м, 1 Н), 7,31 - 7,38 (м, 1 Н), 7,39 - 7,45 (м, 1 Н), 7,49 - 7,56 (м, 2 Н), 7,68 - 7,74 (м, 3 Н), 7,87 - 7,92 (м, 1 Н).

(4) 3-[хлор(циклогексил)метил]-1-феніл-1Н-індазол

До суміші циклогексил(1-феніл-1Н-індазол-3-іл)метанолу (716 мг), синтезованого вище, піридину (284 мкл) і толуолу (20 мл) додавали тіонілхлорид (256 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (767 мг, кількісно), як блідо-жовте масло.

40

45

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,99 - 1,38 (м, 5 Н), 1,46 - 1,55 (м, 1 Н), 1,60 - 1,72 (м, 2 Н), 1,80 - 1,90 (м, 1 Н), 2,24 - 2,44 (м, 2 Н), 5,15 (д, J=9,0 Гц, 1 Н), 7,21 - 7,27 (м, 1 Н), 7,32 - 7,39 (м, 1 Н), 7,40 - 7,46 (м, 1 Н), 7,49 - 7,56 (м, 2 Н), 7,67 - 7,74 (м, 3 Н), 7,96 - 8,00 (м, 1 Н).

(5)

3-[[[4-[[циклогексил(1-феніл-1Н-індазол-3-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота

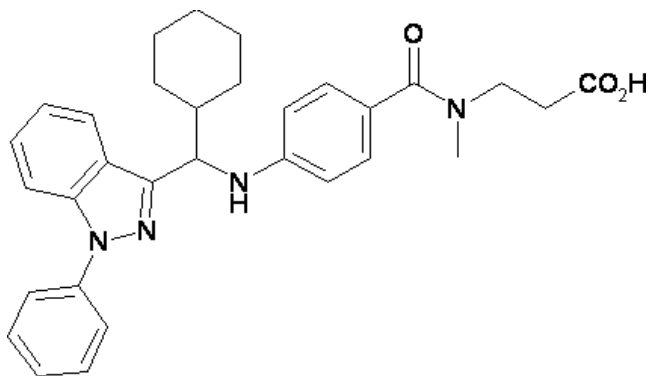
50

Використовуючи 3-[хлор(циклогексил)метил]-1-феніл-1Н-індазол (370 мг), синтезований вище, і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноат (269 мг), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі А7(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (79,1 мг, 14%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,01 - 1,36 (м, 5 Н), 1,54 - 1,84 (м, 4 Н), 1,98 - 2,13 (м, 2 Н), 2,52 - 2,64 (м, 2 Н), 3,53 - 3,66 (м, 2 Н), 4,81 (д, J=6,8 Гц, 1 Н), 6,52 - 6,71 (м, 3 Н), 7,16 (т, J=7,6 Гц, 1 Н), 7,29 - 7,42 (м, 2 Н), 7,45 - 7,56 (м, 4 Н), 7,62 - 7,71 (м, 3 Н), 7,81 (д, J=8,3 Гц, 1 Н).

Приклад А15

3-[[4-[[циклогексил(1-феніл-1Н-індазол-3-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

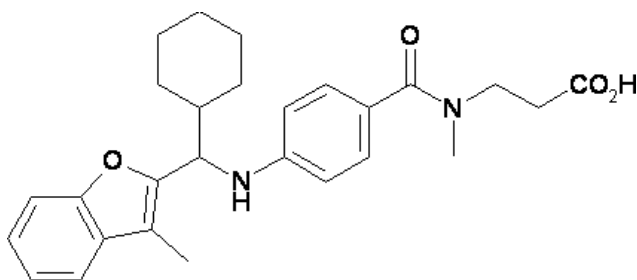


Використовуючи 3-[хлор(циклогексил)метил]-1-феніл-1Н-індазол (397 мг), синтезований в Прикладі А14(4), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (305 мг), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі А7(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (76,9 мг, 12%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,04 - 1,35 (м, 5 Н), 1,54 - 1,84 (м, 4 Н), 1,98 - 2,13 (м, 2 Н), 2,56 - 2,67 (м, 2 Н), 2,99 (с, 3 Н), 3,67 (т, J=6,1 Гц, 2 Н), 4,80 (д, J=6,4 Гц, 1 Н), 6,66 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,13 - 7,18 (м, 1 Н), 7,21 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,30 - 7,42 (м, 2 Н), 7,52 (т, J=7,8 Гц, 2 Н), 7,64 - 7,72 (м, 2 Н), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1 Н).

Приклад А16

3-[[4-[[циклогексил(3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



(1) 3-метил-1-бензофуран-2-карбальдегід

До розчину (40 мл) етил 3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилату (2,00 г) в тетрагідрофурані по краплям при 0 °С додавали 1,5М толуольний розчин діізобутилалюмогідриду (19,6 мл) і суміш перемішували протягом 2 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи білу тверду речовину. До розчину (40 мл) одержаної твердої речовини в дихлорметані додавали періодинан Десса-Мартіна (4,96 г) при 0 °С і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин сульфату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:9, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (753 мг, 48%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,63 (с, 3 Н), 7,30 - 7,37 (м, 1 Н), 7,48 - 7,58 (м, 2 Н), 7,67 - 7,71 (м, 1 Н), 10,03 (с, 1 Н).

(2) циклогексил(3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанол

Використовуючи 3-метил-1-бензофуран-2-карбальдегід (753 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі А1(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (843 мг, 73%), як біло-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 - 1,03 (м, 1 H), 1,03 - 1,34 (м, 4 H), 1,34 - 1,44 (м, 1 H), 1,60 - 1,71 (м, 2 H), 1,75 - 1,99 (м, 3 H), 2,10 - 2,20 (м, 1 H), 2,23 (с, 3 H), 4,49 - 4,56 (м, 1 H), 7,18 - 7,29 (м, 2 H), 7,39 - 7,49 (м, 2 H).

(3) 2-[хлор(циклогексил)метил]-3-метил-1-бензофуран

До суміші циклогексил(3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанолу (843 мг), синтезованого вище, і толуолу (20 мл) додавали тіонілхлорид (256 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 г і при 50 °С протягом 1,5 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (862 мг, 95%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,84 - 0,98 (м, 1 H), 1,00 - 1,37 (м, 4 H), 1,42 - 1,53 (м, 1 H), 1,57 - 1,77 (м, 2 H), 1,77 - 1,88 (м, 1 H), 2,12 - 2,28 (м, 4 H), 2,08 - 2,38 (м, 1 H), 4,82 (д, J=9,6 Гц, 1 H), 7,14 - 7,33 (м, 2 H), 7,43 - 7,50 (м, 2 H).

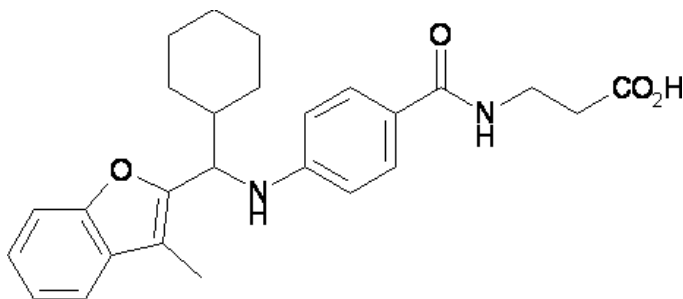
(4) 3-[[4-[[циклогексил(3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

Використовуючи 2-[хлор(циклогексил)метил]-3-метил-1-бензофуран (429 мг), синтезований вище, і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (408 мг), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі А7(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (247 мг, 34%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 1,37 (м, 5 H), 1,47 - 1,58 (м, 1 H), 1,60 - 1,73 (м, 2 H), 1,73 - 1,83 (м, 1 H), 1,84 - 1,98 (м, 1 H), 2,03 - 2,15 (м, 1 H), 2,25 (с, 3 H), 2,59 - 2,69 (м, 2 H), 3,01 (с, 2 H), 3,68 (т, J=6,5 Гц, 2 H), 4,38 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,16 - 7,27 (м, 4 H), 7,35 - 7,40 (м, 1 H), 7,41 - 7,45 (м, 1 H).

Приклад А17

3-[[4-[[циклогексил(3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



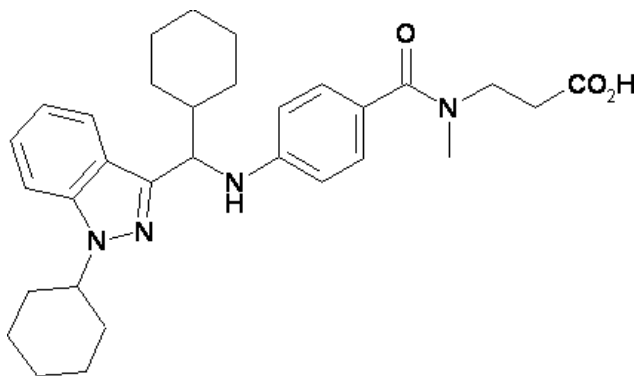
Використовуючи 2-[хлор(циклогексил)метил]-3-метил-1-бензофуран (433 мг), синтезований в Прикладі А16(3), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноат (390 мг), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі А7(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (268 мг, 37%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,37 (м, 5 H), 1,46 - 1,59 (м, 1 H), 1,59 - 1,74 (м, 2 H), 1,74 - 1,84 (м, 1 H), 1,84 - 1,99 (м, 1 H), 2,02 - 2,13 (м, 1 H), 2,25 (с, 3 H), 2,55 - 2,66 (м, 2 H), 3,57 - 3,68 (м, 2 H), 4,40 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 6,51 - 6,65 (м, 3 H), 7,14 - 7,25 (м, 2 H), 7,34 - 7,39 (м, 1 H), 7,39 - 7,45 (м, 1 H), 7,52 (д, J=8,9 Гц, 2 H).

Приклад А18

3-[[4-[[циклогексил(1-циклогексил-1H-індазол-3-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

45



(1) метил 1-циклогексил-1H-індазол-3-карбоксилат

До суміші метил 1H-індазол-3-карбоксилату (5,00 г), циклогексанолу (9,00 мл), трифенілфосфіну (14,9 г) і тетрагідрофурану (100 мл) додавали 40% толуольний розчин діетилазодикарбоксилату (25,6 мл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали діетиловий етер і суміш перемішували при 0 °С. Осад відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:9, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (6,84 г, 93%), як блідо-червоне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,25 - 1,43 (м, 1 H), 1,45 - 1,62 (м, 2 H), 1,72 - 1,82 (м, 1 H), 1,90 - 2,00 (м, 2 H), 2,01 - 2,16 (м, 4 H), 4,03 (с, 3 H), 5,50 - 5,62 (м, 1 H), 7,24 - 7,37 (м, 2 H), 7,78 - 7,83 (м, 1 H), 7,99 - 8,04 (м, 1 H).

(2) 1-циклогексил-1H-індазол-3-карбальдегід

Використовуючи метил 1-циклогексил-1H-індазол-3-карбоксилат (3,08 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A14(2), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,98 г, 73%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,31 - 1,43 (м, 1 H), 1,45 - 1,63 (м, 2 H), 1,74 - 1,84 (м, 1 H), 1,92 - 2,02 (м, 2 H), 2,06 - 2,18 (м, 4 H), 5,24 - 5,36 (м, 1 H), 7,33 - 7,43 (м, 2 H), 7,83 - 7,90 (м, 1 H), 7,98 - 8,05 (м, 1 H), 10,32 (с, 1 H).

(3) циклогексил(1-циклогексил-1H-індазол-3-іл)метанол

Використовуючи 1-циклогексил-1H-індазол-3-карбальдегід (980 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (984 мг, 73%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,82 - 1,00 (м, 1 H), 1,05 - 2,07 (м, 17 H), 2,07 - 2,33 (м, 4 H), 4,48 - 4,62 (м, 1 H), 4,93 (дд, J=8,9, 3,6 Гц, 1 H), 6,99 - 7,07 (м, 1 H), 7,20 - 7,28 (м, 1 H), 7,65 - 7,73 (м, 2 H).

(4) 3-[хлор(циклогексил)метил]-1-циклогексил-1H-індазол

Використовуючи циклогексил(1-циклогексил-1H-індазол-3-іл)метанол (934 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A14(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,05 г, кількісно), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,75 - 0,89 (м, 1 H), 1,06 - 2,08 (м, 16 H), 2,09 - 2,38 (м, 3 H), 2,45 - 2,56 (м, 1 H), 4,41 - 4,54 (м, 1 H), 5,09 (д, J=10,5 Гц, 1 H), 7,04 - 7,11 (м, 1 H), 7,21 - 7,29 (м, 1 H), 7,66 - 7,72 (м, 2 H).

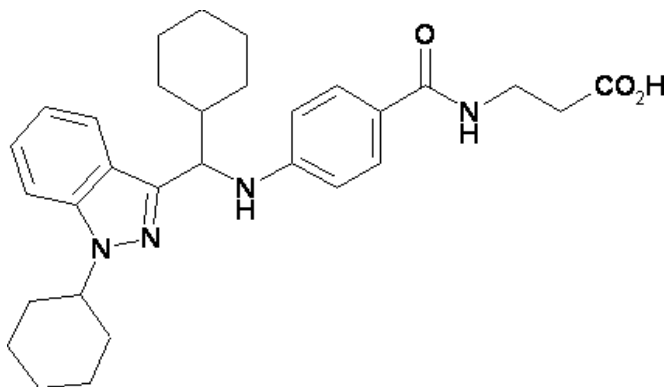
(5) 3-[(4-{[циклогексил(1-циклогексил-1H-індазол-3-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

Використовуючи 3-[хлор(циклогексил)метил]-1-циклогексил-1H-індазол (400 мг), синтезований вище, і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (303 мг), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі A7(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (451 мг, 72%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 1,50 (м, 9 H), 1,61 - 2,04 (м, 9 H), 2,06 - 2,29 (м, 3 H), 2,57 - 2,69 (м, 2 H), 2,99 (с, 3 H), 3,67 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 4,43 - 4,57 (м, 1 H), 4,72 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 6,47 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,99 - 7,06 (м, 1 H), 7,17 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,20 - 7,29 (м, 1 H), 7,65 - 7,73 (м, 4 H).

Приклад A19

3-[(4-{[циклогексил(1-циклогексил-1H-індазол-3-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл]аміно}пропанова кислота

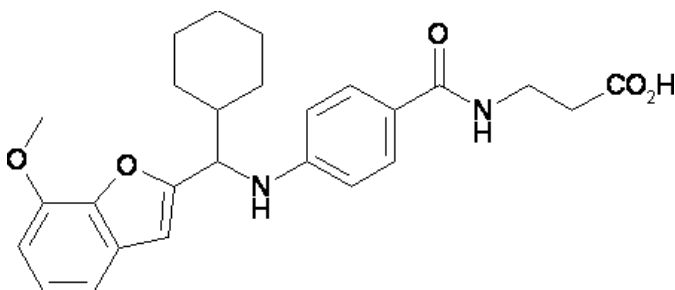


Використовуючи 3-[хлор(циклогексил)метил]-1-циклогексил-1H-індазол (400 мг), синтезований в Прикладі A18(4), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноат (286 мг), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі A7(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (441 мг, 72%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,48 (м, 9 H), 1,61 - 2,04 (м, 9 H), 2,03 - 2,29 (м, 3 H), 2,61 (т, J=5,7 Гц, 2 H), 3,54 - 3,69 (м, 2 H), 4,43 - 4,55 (м, 1 H), 4,74 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 6,46 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,67 (т, J=5,8 Гц, 1 H), 6,97 - 7,06 (м, 1 H), 7,18 - 7,29 (м, 1 H), 7,46 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,68 (д, J=9,4 Гц, 2 H).

Приклад A20

3-[[4-[[циклогексил(7-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1) 7-метокси-1-бензофуран-2-карбальдегід

Використовуючи етил 7-метокси-1-бензофуран-2-карбоксилат (2,00 г) і таким же самим чином як в Прикладі A14(2), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (950 мг, 59%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 4,04 (с, 3 H), 6,96 - 7,00 (м, 1 H), 7,22 - 7,34 (м, 2 H), 7,54 (с, 1 H), 9,90 (с, 1 H).

(2) циклогексил(7-метокси-1-бензофуран-2-іл)метанол

Використовуючи 7-метокси-1-бензофуран-2-карбальдегід (950 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (790 мг, 56%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,34 (м, 5 H), 1,49 - 1,60 (м, 1 H), 1,60 - 1,83 (м, 3 H), 1,84 - 2,02 (м, 3 H), 4,00 (с, 3 H), 4,53 - 4,59 (м, 1 H), 6,60 (с, 1 H), 6,74 - 6,81 (м, 1 H), 7,09 - 7,17 (м, 2 H).

(3) 2-[хлор(циклогексил)метил]-7-метокси-1-бензофуран

Використовуючи циклогексил(7-метокси-1-бензофуран-2-іл)метанол (790 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(2), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (823 мг, 97%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,37 (м, 5 H), 1,55 - 1,84 (м, 4 H), 2,06 - 2,25 (м, 2 H), 4,01 (с, 3 H), 4,81 (д, J=7,8 Гц, 1 H), 6,67 (с, 1 H), 6,75 - 6,83 (м, 1 H), 7,10 - 7,18 (м, 2 H).

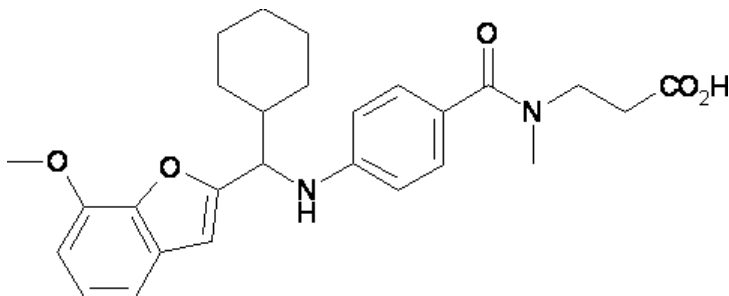
(4) 3-[[4-[[циклогексил(7-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота

Використовуючи 2-[хлор(циклогексил)метил]-7-метокси-1-бензофуран (422 мг), синтезований вище, і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноат (357 мг), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі A7(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (64,3 мг, 9%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,34 (м, 5 Н), 1,54 - 1,82 (м, 4 Н), 1,87 - 2,07 (м, 2 Н), 2,64 (т, J=5,6 Гц, 2 Н), 3,59 - 3,69 (м, 2 Н), 4,00 (с, 3 Н), 4,43 (д, J=6,4 Гц, 1 Н), 6,50 (с, 1 Н), 6,53 - 6,61 (м, 3 Н), 6,75 (дд, J=7,5, 1,3 Гц, 1 Н), 7,02 - 7,13 (м, 2 Н), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад A21

- 5 3-[[4-[[циклогексил(7-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

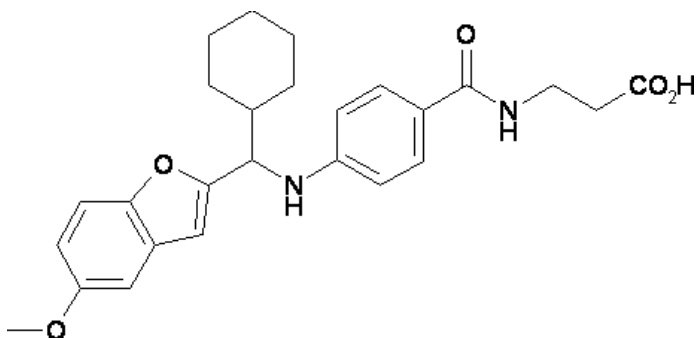


- 10 Використовуючи 2-[хлор(циклогексил)метил]-7-метокси-1-бензофуран (401 мг), синтезований в Прикладі A20(3), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (360 мг), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі A7(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (48,7 мг, 7%), як білу тверду речовину.

- 15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,03 - 1,34 (м, 5 Н), 1,54 - 1,82 (м, 4 Н), 1,88 - 2,08 (м, 2 Н), 2,68 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,04 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 4,01 (с, 3 Н), 4,42 (д, J=6,6 Гц, 1 Н), 6,51 (с, 1 Н), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,76 (дд, J=7,3, 1,5 Гц, 1 Н), 7,04 - 7,15 (м, 2 Н), 7,24 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад A22

- 20 3-[[4-[[циклогексил(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1) 5-метокси-1-бензофуран-2-карбальдегід

- 25 Використовуючи етил 5-метокси-1-бензофуран-2-карбоксилат (2,00 г) і таким же самим чином як в Прикладі A14(2), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (914 мг, 57%), як коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,86 (с, 3 Н), 7,10 - 7,16 (м, 2 Н), 7,46 - 7,52 (м, 2 Н), 9,82 (с, 1 Н).

- 30 (2) циклогексил(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)метанол

Використовуючи 5-метокси-1-бензофуран-2-карбальдегід (914 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (702 мг, 52%), як коричневе масло.

- 35 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 - 1,35 (м, 5 Н), 1,47 - 1,58 (м, 1 Н), 1,60 - 2,02 (м, 6 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,47 - 4,53 (м, 1 Н), 6,54 (с, 1 Н), 6,85 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1 Н), 6,99 (д, J=2,7 Гц, 1 Н), 7,33 (д, J=8,7 Гц, 1 Н).

(3) 2-[хлор(циклогексил)метил]-5-метокси-1-бензофуран

- 40 Використовуючи циклогексил(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)метанол (702 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(2), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (722 мг, 96%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 - 1,38 (м, 5 Н), 1,51 - 1,86 (м, 4 Н), 2,06 - 2,21 (м, 2 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,75 (д, J=8,1 Гц, 1 Н), 6,59 - 6,61 (м, 1 Н), 6,88 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1 Н), 6,97 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 7,33 - 7,38 (м, 1 Н).

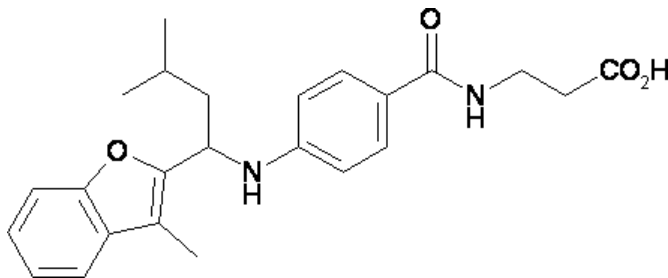
(4) 3-[[4-[[циклогексил(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота

До суміші 2-[хлор(циклогексил)метил]-5-метокси-1-бензофурану (360 мг), синтезованого вище, етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноату (305 мг), синтезованого в Прикладі 1(2), йодиду натрію (291 мг) і N,N-диметилацетаміду (10 мл) додавали карбонат натрію (206 мг) і суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=11:9, об'ємне співвідношення) одержуючи жовте масло. До суміші одержаного масла, тетрагідрофурану (2,5 мл) і етанолу (2,5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, залишок розчиняли у воді (5 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (1 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (96,0 мг, 17%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,35 (м, 5 Н), 1,54 - 1,84 (м, 4 Н), 1,85 - 2,01 (м, 2 Н), 2,60 - 2,69 (м, 2 Н), 3,59 - 3,70 (м, 2 Н), 3,80 (с, 3 Н), 4,38 (д, J=6,4 Гц, 1 Н), 6,44 (с, 1 Н), 6,53 - 6,62 (м, 3 Н), 6,82 (дд, J=9,1, 2,7 Гц, 1 Н), 6,92 (д, J=2,7 Гц, 1 Н), 7,30 (д, J=9,1 Гц, 1 Н), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад A23

3-[[4-[[3-метил-1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1) N-метокси-N,3-диметил-1-бензофуран-2-карбоксамід

До суміші 3-метил-1-бензофуран-2-карбонової кислоти (15,0 г), N,O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (9,95 г), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (15,6 г), триетиламіну (14,2 мл) і N,N-диметилформаміду (150 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (19,6 г) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали ще N,O-диметилгідроксиаміну гідрохлорид (4,16 г), моногідрат 1-гідроксибензотриазолу (6,52 г), триетиламін (5,94 мл) і гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (8,17 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=3:7, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (16,2 г, 87%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,51 (с, 3 Н), 3,39 (с, 3 Н), 3,87 (с, 3 Н), 7,25 - 7,32 (м, 1 Н), 7,37 - 7,50 (м, 2 Н), 7,58 - 7,63 (м, 1 Н).

(2) 3-метил-1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутан-1-он

До розчину (20 мл) N-метокси-N,3-диметил-1-бензофуран-2-карбоксаміду (1,00 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані по краплям при 0 °С додавали 1,0M розчин (6,84 мл) ізобутилмагнійброміду в тетрагідрофурані і суміш перемішували протягом 1 г. Додавали ще 1,0M тетрагідрофурановий розчин ізобутилмагнійброміду (6,84 мл) і суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г і потім при кімнатній температурі протягом 2 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі

(етилацетат:гексан=1:9, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (873 мг, 89%), як безбарвне масло.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 1,02 (д,  $J=6,9$  Гц, 6 Н), 2,26 - 2,41 (м, 1 Н), 2,61 (с, 3 Н), 2,87 (д,  $J=6,9$  Гц, 2 Н), 7,26 - 7,33 (м, 1 Н), 7,42 - 7,53 (м, 2 Н), 7,62 - 7,67 (м, 1 Н).

5 (3) метил 4-[[3-метил-1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]бензоат

До суміші 3-метил-1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутан-1-ону (200 мг), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (140 мг), триетиламіну (1,03 мл) і дихлорметану (5 мл) при 0 °С додавали хлорид титану (IV) (122 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричневу тверду речовину. До суміші одержаної твердої речовини, оцтової кислоти (1 мл), метанолу (5 мл) і тетрагідрофурану (5 мл) малими порціями додавали ціаноборгідрид натрію (175 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (254 мг, 78%), як блідо-жовту тверду речовину.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,92 (д,  $J=6,6$  Гц, 3 Н), 1,01 (д,  $J=6,6$  Гц, 3 Н), 1,49 - 1,64 (м, 1 Н), 1,79 - 1,96 (м, 2 Н), 2,29 (с, 3 Н), 3,81 (с, 3 Н), 4,48 (д,  $J=7,8$  Гц, 1 Н), 4,70 - 4,80 (м, 1 Н), 6,58 (д,  $J=8,9$  Гц, 2 Н), 7,16 - 7,26 (м, 2 Н), 7,34 - 7,39 (м, 1 Н), 7,41 - 7,45 (м, 1 Н), 7,80 (д,  $J=8,9$  Гц, 2 Н).

(4) 4-[[3-метил-1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]бензойної кислоти

25 До суміші метил 4-[[3-метил-1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]бензоату (1,38 г), синтезованого вище, тетрагідрофурану (20 мл) і етанолу (20 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (20 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом ночі. Додавали ще 1N водний розчин гідроксиду натрію (20 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником 3 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (40 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,06 г, 80%), як білу тверду речовину.

35  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,92 (д,  $J=6,6$  Гц, 3 Н), 1,01 (д,  $J=6,6$  Гц, 3 Н), 1,49 - 1,64 (м, 1 Н), 1,79 - 1,97 (м, 2 Н), 2,30 (с, 3 Н), 4,77 (т,  $J=7,5$  Гц, 1 Н), 6,59 (д,  $J=9,0$  Гц, 2 Н), 7,16 - 7,28 (м, 2 Н), 7,35 - 7,40 (м, 1 Н), 7,42 - 7,47 (м, 1 Н), 7,86 (д,  $J=9,0$  Гц, 2 Н).

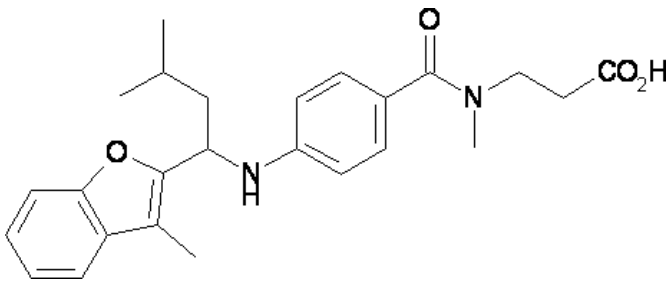
(5) 3-[[4-[[3-метил-1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

40 Використовуючи 4-[[3-метил-1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]бензойну кислоту (300 мг), синтезовану вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (289 мг, 80%), як білу тверду речовину.

45  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,91 (д,  $J=6,6$  Гц, 3 Н), 1,00 (д,  $J=6,6$  Гц, 3 Н), 1,48 - 1,64 (м, 1 Н), 1,78 - 1,94 (м, 2 Н), 2,28 (с, 3 Н), 2,64 (т,  $J=5,5$  Гц, 2 Н), 3,60 - 3,69 (м, 2 Н), 4,73 (т,  $J=7,5$  Гц, 1 Н), 6,54 - 6,65 (м, 3 Н), 7,15 - 7,26 (м, 2 Н), 7,34 - 7,39 (м, 1 Н), 7,40 - 7,45 (м, 1 Н), 7,54 (д,  $J=8,7$  Гц, 2 Н).

Приклад A24

3-{метил[[4-[[3-метил-1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



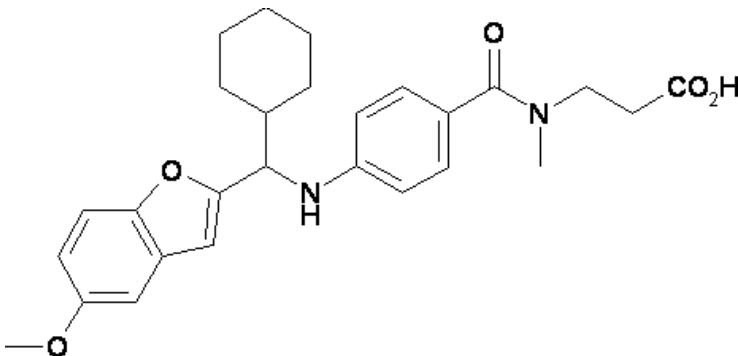
Використовуючи 4-[[3-метил-1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]бензойну кислоту (300 мг), синтезовану в Прикладі A23(4), і етил 3-(метиламіно)пропаноат (140 мг) і таким же

самим чином як в Прикладі A1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (221 мг, 59%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (д, J=6,6 Гц, 3 H), 1,00 (д, J=6,6 Гц, 3 H), 1,48 - 1,64 (м, 1 H), 1,81 - 1,92 (м, 2 H), 2,29 (с, 3 H), 2,61 - 2,71 (м, 2 H), 3,03 (с, 3 H), 3,70 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 4,71 (т, J=7,5 Гц, 1 H), 6,58 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,16 - 7,29 (м, 6 H), 7,35 - 7,40 (м, 1 H), 7,41 - 7,46 (м, 1 H).

Приклад A25

3-[[4-[[циклогексил(5-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

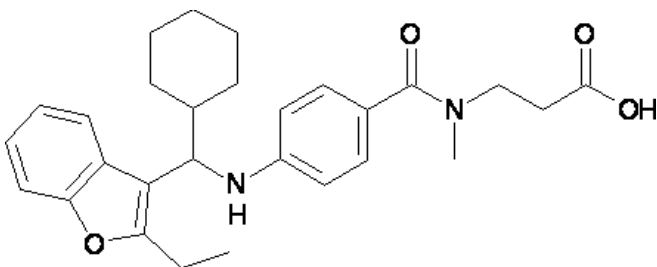


Використовуючи 2-[хлор(циклогексил)метил]-5-метокси-1-бензофуран (361 мг), синтезований в Прикладі A22(3), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (325 мг), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі A22(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (87,0 мг, 14%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,36 (м, 5 H), 1,55 - 1,84 (м, 4 H), 1,86 - 2,01 (м, 2 H), 2,61 - 2,74 (м, 2 H), 3,04 (с, 3 H), 3,71 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 3,81 (с, 3 H), 4,36 (д, J=6,1 Гц, 1 H), 6,45 (с, 1 H), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,83 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1 H), 6,94 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 7,21 - 7,29 (м, 2 H), 7,31 (д, J=8,9 Гц, 1 H).

Приклад A26

3-[[4-[[циклогексил(2-етил-1-бензофуран-3-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



(1) циклогексил(2-етил-1-бензофуран-3-іл)метанол

Використовуючи 2-етил-1-бензофуран-3-карбальдегід (1,20 г) і таким же самим чином як в Прикладі A1(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,76 г, 99%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,79 - 0,94 (м, 1 H), 1,01 - 1,19 (м, 3 H), 1,20 - 1,34 (м, 4 H), 1,37 - 1,46 (м, 1 H), 1,57 - 1,70 (м, 2 H), 1,77 - 2,02 (м, 3 H), 2,17 - 2,27 (м, 1 H), 2,70 - 2,85 (м, 2 H), 4,54 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1 H), 7,14 - 7,24 (м, 2 H), 7,37 - 7,41 (м, 1 H), 7,60 - 7,65 (м, 1 H).

(2) 3-[хлор(циклогексил)метил]-2-етил-1-бензофуран

Використовуючи циклогексил(2-етил-1-бензофуран-3-іл)метанол (763 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(2), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (765 мг, 94%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,75 - 0,89 (м, 1 H), 1,00 - 1,39 (м, 7 H), 1,43 - 1,53 (м, 1 H), 1,58 - 1,69 (м, 2 H), 1,78 - 1,89 (м, 1 H), 2,12 - 2,26 (м, 1 H), 2,35 - 2,46 (м, 1 H), 2,70 - 2,85 (м, 2 H), 4,78 (д, J=9,9 Гц, 1 H), 7,14 - 7,28 (м, 2 H), 7,37 - 7,42 (м, 1 H), 7,67 - 7,72 (м, 1 H).

(3) 3-[[4-[[циклогексил(2-етил-1-бензофуран-3-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

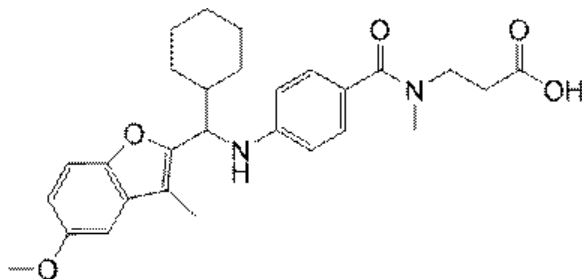
Використовуючи 3-[хлор(циклогексил)метил]-2-етил-1-бензофуран (300 мг), синтезований вище, і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (270 мг), синтезований в

Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі A22(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (287 мг, 57%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,87 - 1,23 (м, 5 Н), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3 Н), 1,55 - 1,75 (м, 3 Н), 1,75 - 1,98 (м, 2 Н), 2,04 - 2,15 (м, 1 Н), 2,61 - 2,71 (м, 2 Н), 2,75 - 2,90 (м, 2 Н), 3,02 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 4,30 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,49 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,12 - 7,24 (м, 4 Н), 7,35 - 7,41 (м, 1 Н), 7,53 - 7,59 (м, 1 Н).

Приклад A27

3-[[4-[[циклогексил(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



(1) метил 5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилат

До суміші 1-(2-гідрокси-5-метоксифеніл)етанону (5,00 г), метилбромацетату (3,13 мл) і N,N-диметилформаміду (50 мл) додавали карбонат калію (12,5 г) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали воду до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи коричневе масло. До розчину (50 мл) одержаного масла в метанолі додавали метоксид натрію (1,63 г) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником 3 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,25 г, 19%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,57 (с, 3 Н), 3,87 (с, 3 Н), 3,97 (с, 3 Н), 6,99 (д, J=2,6 Гц, 1 Н), 7,06 (дд, J=9,0, 2,6 Гц, 1 Н), 7,42 (д, J=9,0 Гц, 1 Н).

(2) 5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-карбальдегід

До розчину (100 мл) метил 5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилату (5,00 г) в тетрагідрофурані додавали алюмогідрид літію (862 мг) при 0 °C і суміш перемішували протягом 1,5 г. До гасіння реакції додавали воду (860 мкл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (860 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Одержаний нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи блідо-жовту тверду речовину. До розчину одержаної твердої речовини в тетрагідрофурані (80 мл) додавали активний діоксид марганцю (21,2 г) і суміш перемішували при 50 °C протягом ночі. Діоксид марганцю відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,41 г, 79%), як коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,60 (с, 3 Н), 3,88 (с, 3 Н), 7,03 (д, J=2,5 Гц, 1 Н), 7,14 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1 Н), 7,44 (д, J=9,0 Гц, 1 Н), 10,00 (с, 1 Н).

(3) циклогексил(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанол

Використовуючи 5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-карбальдегід (1,50 г), синтезований вище, як в Прикладі A1(1), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,54 г, 71%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,84 - 0,99 (м, 1 Н), 1,00 - 1,33 (м, 4 Н), 1,33 - 1,44 (м, 1 Н), 1,60 - 1,70 (м, 2 Н), 1,74 - 1,99 (м, 3 Н), 2,09 - 2,22 (м, 4 Н), 3,85 (с, 3 Н), 4,50 (дд, J=8,6, 6,5 Гц, 1 Н), 6,86 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1 Н), 6,91 (д, J=2,6 Гц, 1 Н), 7,30 (д, J=8,7 Гц, 1 Н).

(4) 2-[хлор(циклогексил)метил]-5-метокси-3-метил-1-бензофуран

Використовуючи циклогексил(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанол (754 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A1(2), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (795 мг, 99%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,83 - 0,97 (м, 1 Н), 1,00 - 1,40 (м, 4 Н), 1,42 - 1,52 (м, 1 Н), 1,60 - 1,70 (м, 2 Н), 1,77 - 1,87 (м, 1 Н), 2,10 - 2,38 (м, 5 Н), 3,85 (с, 3 Н), 4,80 (д, J=9,6 Гц, 1 Н), 6,86 - 6,91 (м, 2 Н), 7,31 - 7,36 (м, 1 Н).

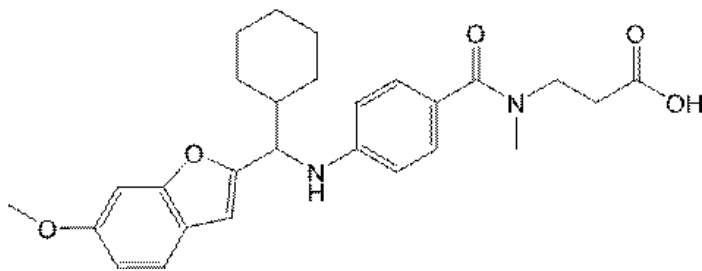
(5) 3-{{(4-{{циклогексил(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота

Використовуючи 2-[хлор(циклогексил)метил]-5-метокси-3-метил-1-бензофуран (395 мг), синтезований вище, і етил 3-{{(4-амінофеніл)карбоніл}(метил)аміно}пропаноат (338 мг), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі A22(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (305 мг, 47%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,37 (м, 5 H), 1,47 - 1,57 (м, 1 H), 1,60 - 1,96 (м, 4 H), 2,03 - 2,13 (м, 1 H), 2,23 (с, 3 H), 2,65 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,69 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,83 (с, 3 H), 4,36 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,82 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1 H), 6,88 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 7,19 - 7,29 (м, 3 H).

Приклад A28

3-{{(4-{{циклогексил(6-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота



(1) 6-метокси-1-бензофуран-2-карбонітрил

До суміші 2-гідрокси-4-метоксибензальдегіду (10,0 г), бромацетонітрилу (5,04 мл) і ацетону (100 мл) додавали карбонат калію (18,1 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи блідо-коричневу тверду речовину. До розчину (100 мл) одержаної твердої речовини в N,N-диметилформаміді додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (9,83 мл) і суміш перемішували при 140 °C протягом 1,5 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали етилацетат, нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=3:17, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (5,32 г, 47%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,88 (с, 3 H), 6,96 - 7,04 (м, 2 H), 7,39 (д, J=0,9 Гц, 1 H), 7,52 (д, J=8,5 Гц, 1 H).

(2) циклогексил(6-метокси-1-бензофуран-2-іл)метанон

До розчину (20 мл) 6-метокси-1-бензофуран-2-карбонітрилу (1,00 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали 1,0М тетрагідрофурановий розчин циклогексилмагнійброміду (11,5 мл) і суміш перемішували при 50 °C протягом ночі і перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 1 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:9, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (584 мг, 39%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,20 - 1,64 (м, 5 H), 1,69 - 1,79 (м, 1 H), 1,81 - 1,98 (м, 4 H), 3,09 - 3,21 (м, 1 H), 3,87 (с, 3 H), 6,93 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1 H), 7,03 - 7,06 (м, 1 H), 7,44 - 7,46 (м, 1 H), 7,54 (д, J=8,4 Гц, 1 H).

(3) метил 4-{{циклогексил(6-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}бензоат

Використовуючи циклогексил(6-метокси-1-бензофуран-2-іл)метанон (584 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A23(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (682 мг, 77%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,03 - 1,36 (м, 5 H), 1,56 - 1,84 (м, 4 H), 1,86 - 2,00 (м, 2 H), 3,81 (с, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 4,35 - 4,57 (м, 2 H), 6,44 (с, 1 H), 6,58 (д, J=8,9 Гц, 1 H), 6,81 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1 H), 6,97 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 7,31 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 7,80 (д, J=8,9 Гц, 2 H).

(4) 4-{{циклогексил(6-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}бензойної кислоти

Використовуючи метил 4-[[циклогексил(6-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]бензоат (682 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A23(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (633 мг, 96%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,37 (м, 5 Н), 1,56 - 1,86 (м, 4 Н), 1,86 - 2,01 (м, 2 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,36 - 4,46 (м, 1 Н), 4,48 - 4,65 (м, 1 Н), 6,45 (с, 1 Н), 6,60 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 6,82 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1 Н), 6,98 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 7,33 (д, J=8,6 Гц, 1 Н), 7,86 (д, J=8,9 Гц, 2 Н).

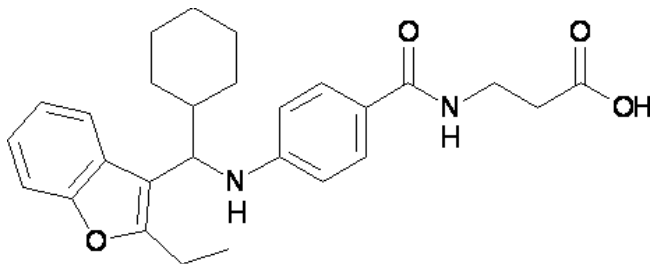
(5) 3-[[4-[[циклогексил(6-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

Використовуючи 4-[[циклогексил(6-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]бензойну кислоту (300 мг), синтезовану вище, і етил 3-(метиламіно)пропаноат (125 мг) і таким же самим чином як в Прикладі A1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (201 мг, 55%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,03 - 1,36 (м, 5 Н), 1,55 - 1,84 (м, 4 Н), 1,85 - 2,00 (м, 2 Н), 2,67 (т, J=6,5 Гц, 2 Н), 3,03 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=6,5 Гц, 2 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,35 (д, J=6,6 Гц, 1 Н), 6,44 (с, 1 Н), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,82 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1 Н), 6,98 (д, J=2,2 Гц, 1 Н), 7,22 - 7,28 (м, 2 Н), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 1 Н).

Приклад A29

3-[[4-[[циклогексил(2-етил-1-бензофуран-3-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота

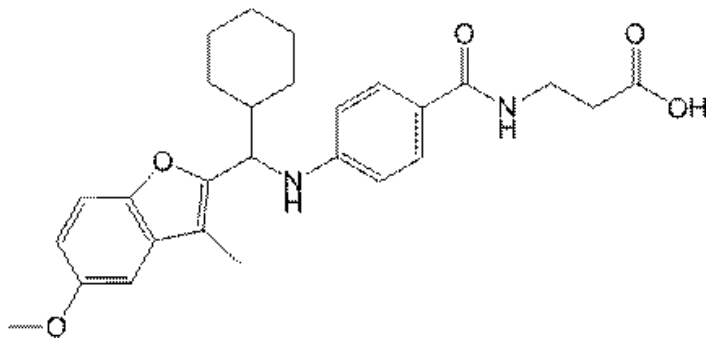


Використовуючи 3-[хлор(циклогексил)метил]-2-етил-1-бензофуран (300 мг), синтезований в Прикладі A26(2), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноат (255 мг), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі A22(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (374 мг, 77%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 1,23 (м, 5 Н), 1,27 (т, J=7,5 Гц, 3 Н), 1,55 - 1,74 (м, 3 Н), 1,76 - 1,97 (м, 2 Н), 2,04 - 2,15 (м, 1 Н), 2,56 - 2,66 (м, 2 Н), 2,71 - 2,92 (м, 2 Н), 3,56 - 3,66 (м, 2 Н), 4,31 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,48 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,52 - 6,62 (м, 1 Н), 7,11 - 7,22 (м, 2 Н), 7,34 - 7,40 (м, 1 Н), 7,47 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,52 - 7,57 (м, 1 Н).

Приклад A30

3-[[4-[[циклогексил(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



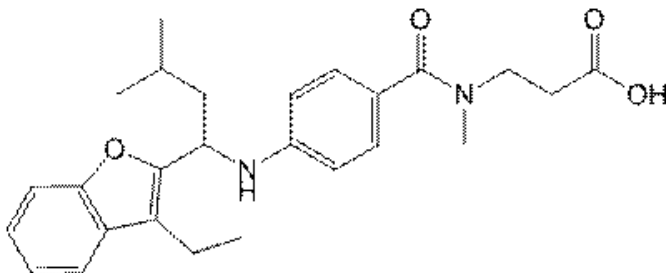
Використовуючи 2-[хлор(циклогексил)метил]-5-метокси-3-метил-1-бензофуран (395 мг), синтезований в Прикладі A27(4), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноат (319 мг), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі A22(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (413 мг, 66%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 1,36 (м, 5 Н), 1,46 - 1,58 (м, 1 Н), 1,60 - 1,97 (м, 4 Н), 2,01 - 2,13 (м, 1 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,61 (т, J=5,9 Гц, 2 Н), 3,57 - 3,67 (м, 2 Н), 3,82 (с, 3 Н), 4,37 (д,

J=8,0 Гц, 1 Н), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,61 (т, J=6,1 Гц, 1 Н), 6,81 (дд, J=9,1, 2,7 Гц, 1 Н), 6,87 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 7,21 - 7,28 (м, 1 Н), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад А31

3-[[4-[[1-(3-етил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) метил 3-етил-1-бензофуран-2-карбоксилат

До суміші 1-(2-гідроксифеніл)пропан-1-ону (10,0 г), метилбромацетату (5,11 мл) і ацетону (100 мл) додавали карбонат калію (18,4 г) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи безбарвне масло. До розчину (150 мл) одержаного масла в N,N-диметилформаміді додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (8,12 мл) і суміш перемішували при 120 °С протягом 2 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали етилацетат, нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:9, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (7,14 г, 52%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,31 (т, J=7,5 Гц, 4 Н), 3,12 (к, J=7,5 Гц, 2 Н), 3,99 (с, 3 Н), 7,27 - 7,34 (м, 1 Н), 7,41 - 7,49 (м, 1 Н), 7,53 - 7,58 (м, 1 Н), 7,65 - 7,70 (м, 1 Н).

(2) 3-етил-1-бензофуран-2-карбальдегід

Використовуючи метил 3-етил-1-бензофуран-2-карбоксилат (3,00 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі А27(2), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (2,27 г, 90%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,40 (т, J=7,6 Гц, 3 Н), 3,12 (к, J=7,6 Гц, 2 Н), 7,30 - 7,37 (м, 1 Н), 7,48 - 7,60 (м, 2 Н), 7,71 - 7,76 (м, 1 Н), 10,04 (с, 1 Н).

(3) 1-(3-етил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутан-1-ол

До розчину (50 мл) 3-етил-1-бензофуран-2-карбальдегіду (2,27 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані по краплям при 0 °С додавали 1,0М тетрагідрофурановий розчин ізобутилмагнійброміду (19,5 мл) і суміш перемішували протягом 1 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=3:17, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,55 г, 51%), як жовте масло.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 (д, J=6,6 Гц, 3 Н), 0,96 (д, J=6,6 Гц, 3 Н), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3 Н), 1,56 - 1,73 (м, 1 Н), 1,74 - 1,86 (м, 2 Н), 1,88 - 1,99 (м, 1 Н), 2,74 (к, J=7,5 Гц, 2 Н), 4,91 - 4,99 (м, 1 Н), 7,18 - 7,31 (м, 2 Н), 7,41 - 7,47 (м, 1 Н), 7,50 - 7,56 (м, 1 Н).

(4) 2-(1-хлор-3-метилбутил)-3-етил-1-бензофуран

Використовуючи 1-(3-етил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутан-1-ол (1,00 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі А1(2), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (1,03 г, 96%), як жовте масло.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 0,97 (м, 6 Н), 1,29 (т, J=7,5 Гц, 3 Н), 1,60 - 1,75 (м, 1 Н), 2,14 - 2,21 (м, 2 Н), 2,73 (к, J=7,5 Гц, 2 Н), 5,22 (т, J=8,0 Гц, 1 Н), 7,19 - 7,33 (м, 2 Н), 7,41 - 7,48 (м, 1 Н), 7,51 - 7,55 (м, 1 Н).

(5) 3-[[4-[[1-(3-етил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

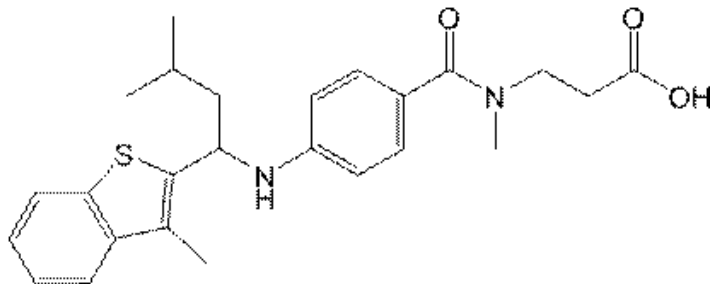
Використовуючи 2-(1-хлор-3-метилбутил)-3-етил-1-бензофуран (300 мг), синтезований вище, і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (300 мг), синтезований в

Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі A22(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (97,4 мг, 19%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 (д, J=6,6 Гц, 3 H), 1,00 (д, J=6,4 Гц, 3 H), 1,27 (т, J=7,6 Гц, 3 H), 1,51 - 1,69 (м, 1 H), 1,82 - 1,89 (м, 2 H), 2,60 - 2,70 (м, 2 H), 2,77 (к, J=7,6 Гц, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,69 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 4,72 (т, J=7,5 Гц, 1 H), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,15 - 7,28 (м, 4 H), 7,36 - 7,42 (м, 1 H), 7,47 - 7,52 (м, 1 H).

Приклад A32

3-{метил[4-{{3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил}аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1) 3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутан-1-он

До суміші 3-метил-1-бензотіофену (5,00 г), ізовалерилхлориду (4,52 мл) і нітрометану (50 мл) при 0 °C додавали хлорид алюмінію (III) (8,98 г), суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв і потім при кімнатній температурі протягом 4 г. Реакційну суміш виливали у охолоджену льодом воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали 1N хлорводневою кислотою і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:19, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (7,72 г, 99%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,03 (д, J=6,8 Гц, 6 H), 2,28 - 2,43 (м, 1 H), 2,77 (с, 3 H), 2,80 (д, J=7,0 Гц, 2 H), 7,39 - 7,53 (м, 2 H), 7,81 - 7,90 (м, 2 H).

(2) метил 4-{{3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил}аміно}бензоат

Використовуючи 3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутан-1-он (1,00 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A23(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (923 мг, 58%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 (д, J=6,0 Гц, 3 H), 1,02 (д, J=6,0 Гц, 3 H), 1,68 - 1,81 (м, 2 H), 1,81 - 1,95 (м, 1 H), 2,47 (с, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 4,40 - 4,47 (м, 1 H), 4,86 - 4,95 (м, 1 H), 6,54 (д, J=8,1 Гц, 2 H), 7,23 - 7,30 (м, 1 H), 7,32 - 7,39 (м, 1 H), 7,62 - 7,67 (м, 2 H), 7,69 - 7,74 (м, 1 H), 7,79 (д, J=8,1 Гц, 2 H).

(3) 4-{{3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил}аміно}бензойна кислота

Використовуючи метил 4-{{3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил}аміно}бензоат (923 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A23(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (817 мг, 92%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 (д, J=6,2 Гц, 3 H), 1,02 (д, J=6,2 Гц, 3 H), 1,67 - 1,96 (м, 3 H), 2,47 (с, 3 H), 4,88 - 4,96 (м, 1 H), 6,55 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,23 - 7,30 (м, 1 H), 7,32 - 7,39 (м, 1 H), 7,62 - 7,68 (м, 1 H), 7,69 - 7,74 (м, 1 H), 7,84 (д, J=8,9 Гц, 2 H).

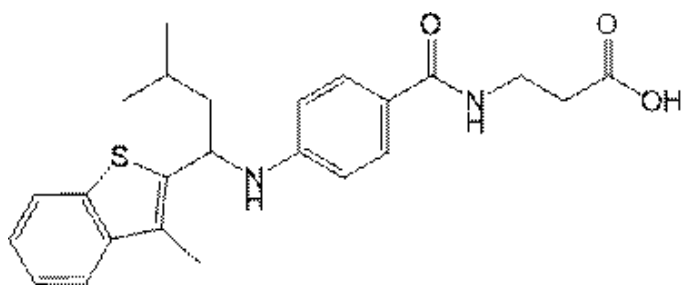
(4) 3-{метил[4-{{3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил}аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота

Використовуючи 4-{{3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил}аміно}бензойну кислоту (300 мг), синтезовану вище, і етил 3-(метиламіно)пропаноат (134 мг) і таким же самим чином як в Прикладі A1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (218 мг, 59%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 (д, J=6,2 Гц, 3 H), 1,02 (д, J=6,2 Гц, 3 H), 1,66 - 1,94 (м, 3 H), 2,46 (с, 3 H), 2,62 - 2,72 (м, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,70 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 4,82 - 4,89 (м, 1 H), 6,54 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,20 - 7,31 (м, 3 H), 7,32 - 7,39 (м, 1 H), 7,65 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 7,72 (д, J=7,3 Гц, 1 H).

Приклад A33

3-{{{4-{{3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил}аміно}феніл}карбоніл]аміно}пропанова кислота

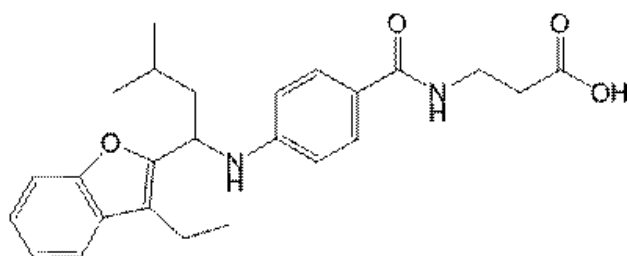


Використовуючи 4-[[3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил]аміно]бензойну кислоту (300 мг), синтезовану в Прикладі A32(3), і таким же самим чином як в Прикладі A1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (316 мг, 88%), як білу тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,97 (д,  $J=6,0$  Гц, 3 Н), 1,01 (д,  $J=6,2$  Гц, 3 Н), 1,66 - 1,94 (м, 3 Н), 2,46 (с, 3 Н), 2,61 (т,  $J=5,7$  Гц, 2 Н), 3,57 - 3,67 (м, 2 Н), 4,83 - 4,91 (м, 1 Н), 6,50 - 6,62 (м, 3 Н), 7,22 - 7,29 (м, 1 Н), 7,31 - 7,38 (м, 1 Н), 7,51 (д,  $J=8,7$  Гц, 2 Н), 7,64 (д,  $J=7,5$  Гц, 1 Н), 7,70 (д,  $J=7,9$  Гц, 1 Н).

Приклад A34

3-[[4-[[1-(3-етил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

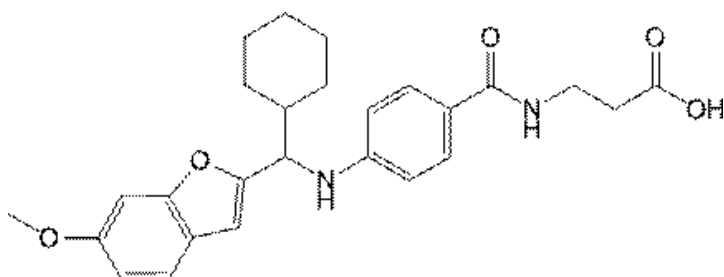


Використовуючи 2-(1-хлор-3-метилбутил)-3-етил-1-бензофуран (300 мг), синтезований в Прикладі A31(4), і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно]пропаноат (283 мг), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі A22(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (162 мг, 32%), як блідо-коричневу тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,91 (д,  $J=6,6$  Гц, 3 Н), 1,00 (д,  $J=6,6$  Гц, 3 Н), 1,27 (т,  $J=7,5$  Гц, 3 Н), 1,51 - 1,68 (м, 1 Н), 1,81 - 1,90 (м, 2 Н), 2,58 - 2,68 (м, 2 Н), 2,76 (к,  $J=7,5$  Гц, 2 Н), 3,58 - 3,68 (м, 2 Н), 4,73 (т,  $J=7,5$  Гц, 1 Н), 6,54 - 6,63 (м, 3 Н), 7,14 - 7,26 (м, 2 Н), 7,35 - 7,40 (м, 1 Н), 7,46 - 7,51 (м, 1 Н), 7,54 (д,  $J=8,7$  Гц, 2 Н).

Приклад A35

3-[[4-[[циклогексил(6-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

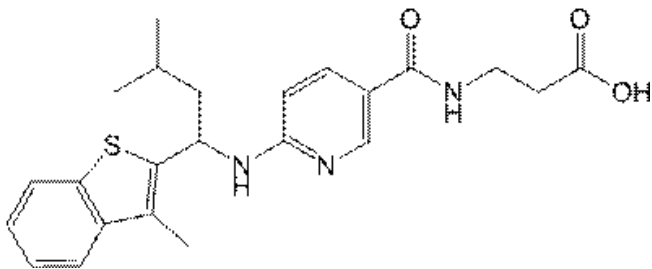


Використовуючи 4-[[циклогексил(6-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]бензойну кислоту (102 мг), синтезовану в Прикладі A28(4), і таким же самим чином як в Прикладі A1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (40,0 мг, 33%), як блідо-червону тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 1,00 - 1,35 (м, 5 Н), 1,54 - 1,84 (м, 4 Н), 1,84 - 1,99 (м, 2 Н), 2,55 - 2,68 (м, 2 Н), 3,56 - 3,69 (м, 2 Н), 3,82 (с, 3 Н), 4,36 (д,  $J=6,4$  Гц, 1 Н), 6,42 (с, 1 Н), 6,51 - 6,66 (м, 3 Н), 6,81 (дд,  $J=8,5$ , 2,1 Гц, 1 Н), 6,97 (д,  $J=2,1$  Гц, 1 Н), 7,31 (д,  $J=8,5$  Гц, 1 Н), 7,53 (д,  $J=8,3$  Гц, 2 Н).

## Приклад А36

3-[[6-[[3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил]аміно}піридин-3-іл)карбоніл]аміно}пропанова кислота



5

## (1) метил 6-[[3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил]аміно}піридин-3-карбоксилат

До суміші 3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутан-1-ону (1,00 г), синтезованого в Прикладі А32(1), метил 6-амінопіридин-3-карбоксилату (654 мг), триетиламіну (4,79 мл) і дихлорметану (20 мл) при 0 °С додавали хлорид титану (IV) (566 мкл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричневу тверду речовину. До суміші одержаної твердої речовини, оцтової кислоти (2 мл) і тетрагідрофурану (20 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (540 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи блідо-коричневу тверду речовину. До суміші одержаної твердої речовини, трифтороцтової кислоти (1,00 мл) і етанолу (10 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (251 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Додавали ще ціаноборгідрид натрію (251 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв і потім при 50 °С протягом 1 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (743 мг, 47%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 (д, J=6,3 Гц, 3 Н), 1,01 (д, J=6,3 Гц, 3 Н), 1,64 - 1,96 (м, 3 Н), 2,48 (с, 3 Н), 3,83 (с, 3 Н), 5,25 - 5,40 (м, 2 Н), 6,28 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 7,24 - 7,39 (м, 2 Н), 7,61 - 7,66 (м, 1 Н), 7,71 - 7,76 (м, 1 Н), 7,91 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1 Н), 8,73 (д, J=2,0 Гц, 1 Н).

## (2) 6-[[3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил]аміно}піридин-3-карбонова кислота

Використовуючи метил 6-[[3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил]аміно}піридин-3-карбоксилат (743 мг), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі А23(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (236 мг, 33%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,90 - 0,99 (м, 6 Н), 1,58 - 1,78 (м, 2 Н), 1,81 - 1,95 (м, 1 Н), 2,44 (с, 3 Н), 5,51 - 5,64 (м, 1 Н), 6,53 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 7,24 - 7,38 (м, 2 Н), 7,67 (д, J=8,1 Гц, 1 Н), 7,73 - 7,92 (м, 3 Н), 8,50 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 12,29 (шс, 1 Н).

## (3) 3-[[6-[[3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил]аміно}піридин-3-іл)карбоніл]аміно}пропанова кислота

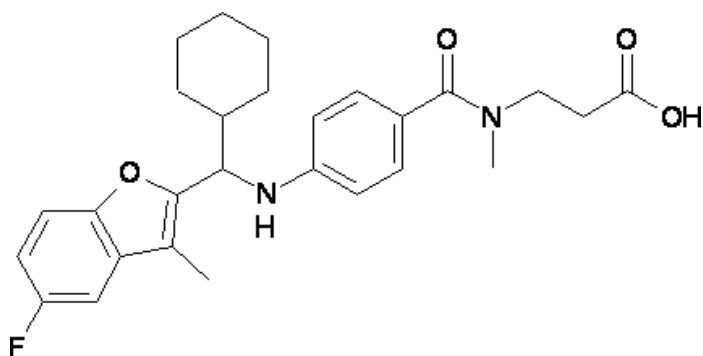
Використовуючи 6-[[3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил]аміно}піридин-3-карбонову кислоту (115 мг), синтезовану вище, і таким же самим чином як в Прикладі А1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (112 мг, 81%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 (д, J=6,0 Гц, 3 Н), 1,03 (д, J=6,2 Гц, 3 Н), 1,71 - 1,85 (м, 2 Н), 1,95 - 2,11 (м, 1 Н), 2,49 (с, 3 Н), 2,57 - 2,67 (м, 2 Н), 3,67 - 3,79 (м, 2 Н), 4,86 - 4,98 (м, 1 Н), 6,48 (д, J=9,2 Гц, 1 Н), 7,24 - 7,33 (м, 1 Н), 7,33 - 7,41 (м, 1 Н), 7,61 - 7,75 (м, 3 Н), 8,10 - 8,20 (м, 2 Н), 8,87 - 8,97 (м, 1 Н).

## Приклад А37

3-[[4-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

50



(1) 5-фтор-N-метокси-N,3-диметил-1-бензофуран-2-карбоксамід

До суміші 1-(5-фтор-2-гідроксифеніл)етанону (10,0 г), 2-хлор-N-метокси-N-метилацетаміду (9,82 г), йодиду натрію (19,5 г) і N,N-диметилформаміду (200 мл) додавали карбонат калію (18,0 г) і суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи коричневу тверду речовину. До розчину (200 мл) одержаної твердої речовини в N,N-диметилформаміді додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (9,71 мл) і суміш перемішували при 120 °С протягом 4 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:3, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,37 г, 28%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,47 (с, 3 H), 3,38 (с, 3 H), 3,86 (с, 3 H), 6,98 - 7,16 (м, 1 H), 7,21 - 7,27 (м, 1 H), 7,37 - 7,43 (м, 1 H).

(2) циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанол

До розчину (80 мл) 5-фтор-N-метокси-N,3-диметил-1-бензофуран-2-карбоксаміду (4,37 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані по краплям при 0 °С додавали 1,5М толуольний розчин діізобутилалюмогідриду (24,5 мл) і суміш перемішували протягом 1 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:9, об'ємне співвідношення) одержуючи блідо-коричневу тверду речовину. До розчину (50 мл) одержаної твердої речовини в тетрагідрофурані по краплям при 0 °С додавали 1,0М тетрагідрофурановий розчин циклогексилмагнійброміду (21,8 мл) і суміш перемішували протягом 1 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=3:17, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,32 г, 27%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 - 1,43 (м, 6 H), 1,61 - 1,71 (м, 2 H), 1,75 - 1,98 (м, 3 H), 2,09 - 2,21 (м, 4 H), 4,51 (дд, J=8,4, 6,0 Гц, 1 H), 6,92 - 7,00 (м, 1 H), 7,08 - 7,13 (м, 1 H), 7,30 - 7,36 (м, 1 H).

(3) 2-[хлор(циклогексил)метил]-5-фтор-3-метил-1-бензофуран

Використовуючи циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанол (1,01 г), синтезований вище, і таким же самим чином як в Прикладі A11(3), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (900 мг, 83%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,83 - 1,40 (м, 5 H), 1,40 - 1,50 (м, 1 H), 1,60 - 1,72 (м, 2 H), 1,77 - 1,88 (м, 1 H), 2,10 - 2,25 (м, 4 H), 2,28 - 2,38 (м, 1 H), 4,79 (д, J=9,6 Гц, 1 H), 6,96 - 7,04 (м, 1 H), 7,09 - 7,14 (м, 1 H), 7,34 - 7,39 (м, 1 H).

(4) 3-[[4-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

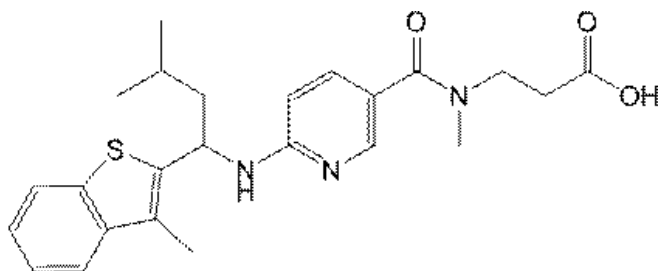
Використовуючи 2-[хлор(циклогексил)метил]-5-фтор-3-метил-1-бензофуран (400 мг), синтезований вище, і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (355 мг), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі A22(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (303 мг, 46%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 1,37 (м, 5 H), 1,45 - 1,56 (м, 1 H), 1,60 - 1,97 (м, 4 H), 2,03 - 2,14 (м, 1 H), 2,22 (с, 3 H), 2,64 (т, J=6,5 Гц, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,69 (т, J=6,5 Гц, 2 H), 4,36

(д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,88 - 6,97 (м, 1 Н), 7,07 (дд, J=8,5, 2,6 Гц, 1 Н), 7,23 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,25 - 7,31 (м, 1 Н).

Приклад А38

3-{метил[6-{[3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил]аміно}піридин-3-іл)карбоніл]аміно}пропанова кислота

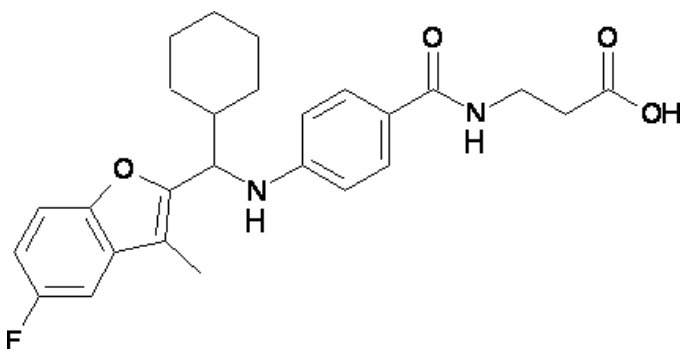


Використовуючи 6-{[3-метил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил]аміно}піридин-3-карбонову кислоту (121 мг), синтезовану в Прикладі А36(2), і етил 3-(метиламіно)пропаноат (67,2 мг) і таким же самим чином як в Прикладі А1(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (115 мг, 77%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,97 (д, J=6,2 Гц, 3 Н), 1,01 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,67 - 1,86 (м, 2 Н), 1,93 - 2,08 (м, 1 Н), 2,47 (с, 3 Н), 2,62 - 2,71 (м, 2 Н), 3,08 (с, 3 Н), 3,67 - 3,84 (м, 2 Н), 4,84 - 4,95 (м, 1 Н), 6,35 (д, J=8,9 Гц, 1 Н), 7,24 - 7,31 (м, 1 Н), 7,32 - 7,39 (м, 1 Н), 7,51 - 7,59 (м, 1 Н), 7,64 (д, J=7,7 Гц, 1 Н), 7,73 (д, J=7,7 Гц, 1 Н), 8,05 - 8,17 (м, 1 Н).

Приклад А39

3-{[4-{[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота

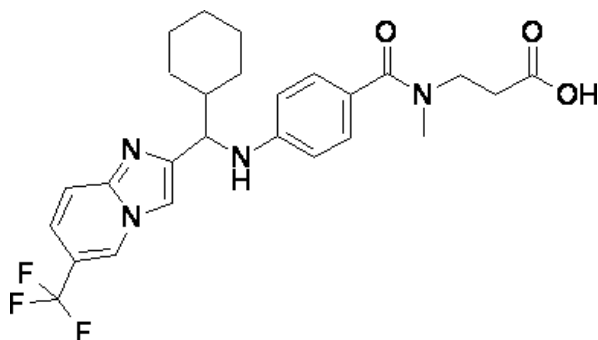


Використовуючи 2-[хлор(циклогексил)метил]-5-фтор-3-метил-1-бензофуран (400 мг), синтезований в Прикладі А37(3), і етил 3-{[4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноат (336 мг), синтезований в Прикладі 1(2), і таким же самим чином як в Прикладі А22(4), одержували вказану в заголовку цільову сполуку (321 мг, 50%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 - 1,36 (м, 5 Н), 1,43 - 1,56 (м, 1 Н), 1,59 - 1,95 (м, 4 Н), 2,00 - 2,12 (м, 1 Н), 2,20 (с, 3 Н), 2,59 (т, J=5,7 Гц, 2 Н), 3,55 - 3,67 (м, 2 Н), 4,37 (д, J=8,1 Гц, 1 Н), 6,54 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 6,71 (т, J=6,0 Гц, 1 Н), 6,87 - 6,95 (м, 1 Н), 7,05 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1 Н), 7,21 - 7,30 (м, 1 Н), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

Приклад А40

3-{[4-{[циклогексил[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-2-іл]метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



(1) 6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-2-карбальдегід

До розчину 5-(Трифторметил)піридин-2-аміну (12,9 г) розчиненого в диметоксигетані (150 мл) при кімнатній температурі додавали 1,1,3-трихлорацетон (12,7 мл) і суміш перемішували протягом ночі. Твердий осад збирали і суспендували в етанолі (50 мл) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3 г. Після самовільного охолодження до кімнатної температури, розчинник упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали насичений водний гідрокарбонат натрію і суміш екстрагували етилацетат-тетрагідрофуран (1:1, об'ємне співвідношення). Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи 2-(дихлорметил)-6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин (10,3 г), як білу тверду речовину. Одержану тверду речовину суспендували в змішаному розчиннику вода (100 мл) і тетрагідрофуран (20 мл) і до суміші при кімнатній температурі додавали карбонат кальцію (8,0 г) і суміш перемішували при 100 °C протягом 1 г. Суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи білу тверду речовину. Залишок промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (7,3 г, 43%) як білі кристали.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 7,43 (д, J=9,8 Гц, 1 H), 7,82 (д, J=9,8 Гц, 1H), 8,26 (с, 1 H), 8,58 (с, 1 H), 10,19 (с, 1 H).

(2) циклогексил[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-2-іл]метанол

До розчину 6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-2-карбальдегіду (2,1 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані (40 мл) по краплям при 0 °C додавали циклогексилмагнійбромід (1M тетрагідрофурановий розчин, 15 мл). Після перемішування при 0 °C протягом 1 г додавали водний розчин хлориду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом і розчинник упарювали при пониженому тиску. Осад промивали етанол-діізопропіловий етер одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,9 г, 30%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,01 - 1,96 (м, 11 H), 2,43 (д, J=6,1 Гц, 1 H), 4,66 (т, J=5,9 Гц, 1 H), 7,31 (д, J=9,8 Гц, 1 H), 7,59 (с, 1 H), 7,66 (д, J=9,8 Гц, 1 H), 8,46 (с, 1 H).

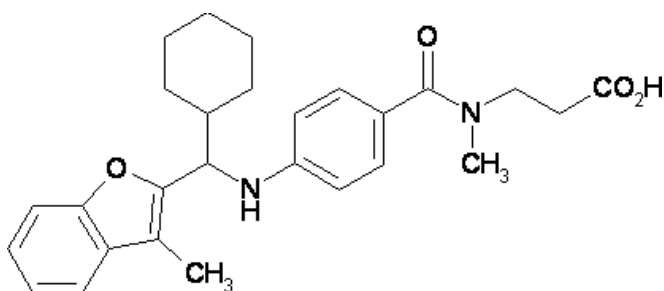
(3) 3-{{{4-((циклогексил[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-2-іл]метил)аміно)феніл}карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота

Використовуючи циклогексил[6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-2-іл]метанол (1,1 г), синтезований вище, і етил 3-{{{4-амінофеніл}карбоніл}(метил)аміно}пропаноат (0,94 г), синтезований в Прикладі 2(2), і таким же самим чином як в Прикладі 4, одержували вказану в заголовку цільову сполуку (3,0 мг, 2%), як масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 - 2,16 (м, 11 H), 2,50 - 2,75 (м, 2 H), 3,06 (с, 3 H), 3,10 - 3,25 (шс, 1 H), 3,61 - 3,82 (м, 2 H), 4,43 (д, J=6,0 Гц, 1 H), 6,54 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,16 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 7,63 (с, 1 H), 7,84 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 8,53 (с, 1 H).

Приклад A41

3-{{{4-((циклогексил(3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно)феніл}карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота



Етил

3-[[[4-[[циклогексил(3-метил-1-бензофуран-2-

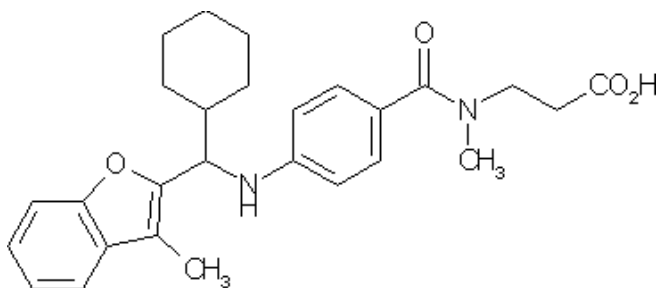
іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (9,85 г), синтезований в Прикладі А16, розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза:гексан/етанол (500/500), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: кімнатна температура). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має короткий час утримування за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, концентрували одержуючи аморфну форму (4,85 г, 99,9% ee). До суміші одержаної аморфної форми, етанолу (20 мл) і тетрагідрофурану (20 мл) додавали 1N гідроксид літію (22 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (20 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,41 г, 97%,99,9% ee), як білу тверду речовину. Одержану білу тверду речовину (50 мг) кристалізували з етанол/вода одержуючи етанол-вмісні кристали (41 мг). Етанол-вмісні кристали (35 мг) перекристалізували з діетилового етеру одержуючи безбарвні кристали (18 мг) вільні від розчинника.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,97 - 1,28 (м, 5 H) 1,30 - 1,39 (м, 1 H) 1,52 - 1,81 (м, 3 H) 1,81 - 2,00 (м, 1 H) 2,03 - 2,18 (м, 1 H) 2,26 (с, 3 H) 2,40 - 2,49 (м, 2 H) 2,88 (с, 3 H) 3,50 (т, J=7,38 Гц, 2 H) 4,41 (т, J=8,33 Гц, 1 H) 6,48 (д, J=7,95 Гц, 1 H) 6,60 (д, J=8,71 Гц, 2 H) 7,09 (д, J=8,33 Гц, 2 H) 7,14 - 7,29 (м, 2 H) 7,36 - 7,55 (м, 2 H) 12,27 (шс, 1 H).

Приклад А42

3-[[[4-[[циклогексил(3-метил-1-бензофуран-2-

іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



Етил

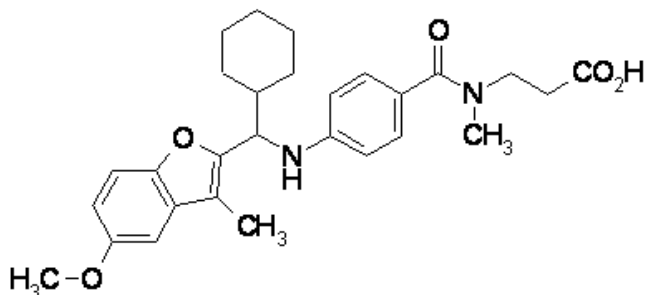
3-[[[4-[[циклогексил(3-метил-1-бензофуран-2-

іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (9,85 г), синтезований в Прикладі А16 розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/етанол (500/500), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: кімнатна температура). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має довший час утримування за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, концентрували одержуючи аморфну форму (4,81 г, 99,9% ee). До суміші одержаної аморфної форми, етанолу (20 мл) і тетрагідрофурану (20 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду літію (22 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (20 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,43 г, 98%,99,9% ee), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,97 - 1,28 (м, 5 H) 1,30 - 1,39 (м, 1 H) 1,52 - 1,81 (м, 3 H) 1,81 - 2,00 (м, 1 H) 2,03 - 2,18 (м, 1 H) 2,26 (с, 3 H) 2,40 - 2,49 (м, 2 H) 2,88 (с, 3 H) 3,50 (т, J=7,38 Гц, 2 H) 4,41 (т, J=8,33 Гц, 1 H) 6,48 (д, J=7,95 Гц, 1 H) 6,60 (д, J=8,71 Гц, 2 H) 7,09 (д, J=8,33 Гц, 2 H) 7,14 - 7,29 (м, 2 H) 7,36 - 7,55 (м, 2 H) 12,27 (шс, 1 H).

## Приклад А43

3-{{{4-[[циклогексил(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



5

(1) 4-[[циклогексил(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]бензойна кислота

До суміші 2-[хлор(циклогексил)метил]-5-метокси-3-метил-1-бензофурану (748 мг), синтезованого в Прикладі А27(4), метил 4-амінобензоату (385 мг), йодиду натрію (764 мг) і N,N-диметилформаміду (15 мл) додавали карбонат натрію (541 мг) і суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (25% етилацетат/гексан) одержуючи жовте масло. До суміші одержаного масла, тетрагідрофурану (20 мл) і етанолу (20 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (20 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником 5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (40 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (20 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (745 мг, 74%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 1,37 (м, 5 H), 1,47 - 1,58 (м, 1 H), 1,61 - 1,98 (м, 4 H), 2,02 - 2,12 (м, 1 H), 2,24 (с, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 4,42 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,57 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 6,83 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1 H), 6,88 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,85 (д, J=8,9 Гц, 2 H).

(2) етил 3-{{{4-[[циклогексил(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат

До суміші 4-[[циклогексил(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]бензойної кислоти (745 мг), синтезованої вище, етил 3-(метиламіно)пропаноату (298 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (348 мг), триетиламіну (633 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (435 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім при 50 °С протягом 3 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (55% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (801 мг, 84%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,35 (м, 8 H), 1,47 - 1,60 (м, 1 H), 1,60 - 1,97 (м, 4 H), 2,02 - 2,14 (м, 1 H), 2,22 (с, 3 H), 2,61 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,70 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 4,07 - 4,17 (м, 2 H), 4,30 - 4,40 (м, 2 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,82 (дд, J=8,9, 2,6 Гц, 1 H), 6,88 (д, J=2,6 Гц, 1 H), 7,18 - 7,30 (м, 3 H).

(3) 3-{{{4-[[циклогексил(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

Етил 3-{{{4-[[циклогексил(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (795 мг), синтезований вище, розділяли за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/етанол (400/600), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: 30 °С). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має коротший час утримування за умов згаданої вище високоефективної хроматографії, концентрували одержуючи аморфну форму (413 мг, 99,9% ee). До суміші одержаної аморфної форми, етанолу (5 мл) і тетрагідрофурану (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали

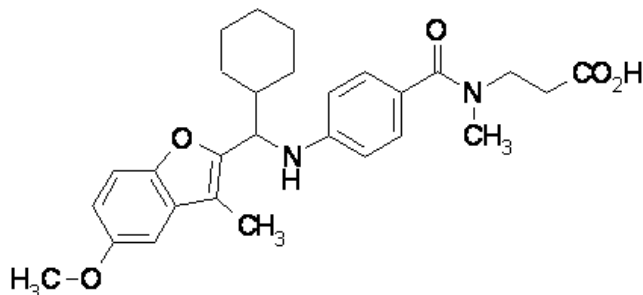
50

1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (355 мг, 47%, 99,9% ee), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,37 (м, 5 H), 1,47 - 1,57 (м, 1 H), 1,60 - 1,96 (м, 4 H), 2,03 - 2,13 (м, 1 H), 2,23 (с, 3 H), 2,65 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,69 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,83 (с, 3 H), 4,36 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,82 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1 H), 6,88 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 7,19 - 7,29 (м, 3 H).

Приклад A44

3-{[(4-{[циклогексил(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



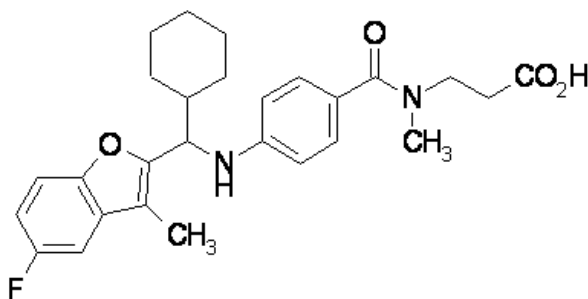
Етил

3-{[(4-{[циклогексил(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (795 мг), синтезований в Прикладі A43(2) розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/етанол (400/600), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: 30 °С). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має довший час утримування за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, концентрували одержуючи аморфну форму (418 мг, 99,9% ee). До суміші одержаної аморфної форми, етанолу (5 мл) і тетрагідрофурану (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (354 мг, 47%, 99,9% ee), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,37 (м, 5 H), 1,47 - 1,57 (м, 1 H), 1,60 - 1,96 (м, 4 H), 2,03 - 2,13 (м, 1 H), 2,23 (с, 3 H), 2,65 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,69 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,83 (с, 3 H), 4,36 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,82 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1 H), 6,88 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 7,19 - 7,29 (м, 3 H).

Приклад A45

3-{[(4-{[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



(1) 4-{[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}бензойна кислота

До суміші 2-[хлор(циклогексил)метил]-5-фтор-3-метил-1-бензофурану (1,44 г), синтезованого в Прикладі A37(3), метил 4-амінобензоату (776 мг), йодиду натрію (1,54 г) і N,N-диметилформаміду (30 мл) додавали карбонат натрію (1,09 г) і суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і

концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (20% етилацетат/гексан) одержуючи жовту тверду речовину. До суміші одержаної твердої речовини, тетрагідрофурану (20 мл) і етанолу (20 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (20 мл), суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім

холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (40 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (20 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,06 г, 54%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 1,37 (м, 5 Н), 1,46 - 1,58 (м, 1 Н), 1,60 - 1,99 (м, 4 Н), 2,02 - 2,13 (м, 1 Н), 2,23 (с, 3 Н), 4,43 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 4,51 - 4,73 (м, 1 Н), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,87 - 6,98 (м, 1 Н), 7,04 - 7,11 (м, 1 Н), 7,24 - 7,32 (м, 1 Н), 7,85 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

(2) етил 3-{{(4-{{циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}(метил)аміно}пропаноат

До суміші 4-{{циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}бензойної кислоти (1,06 г), синтезованої вище, етил 3-(метиламіно)пропаноату (438 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (512 мг), триетиламіну (930 мкл) і N,N-диметилформаміду (20 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (640 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (55% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (564 мг, 41%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,37 (м, 8 Н), 1,46 - 1,56 (м, 1 Н), 1,61 - 1,98 (м, 4 Н), 2,03 - 2,14 (м, 1 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,61 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,06 - 4,17 (м, 2 Н), 4,28 - 4,41 (м, 2 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,88 - 6,97 (м, 1 Н), 7,04 - 7,09 (м, 1 Н), 7,22 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,25 - 7,31 (м, 1 Н).

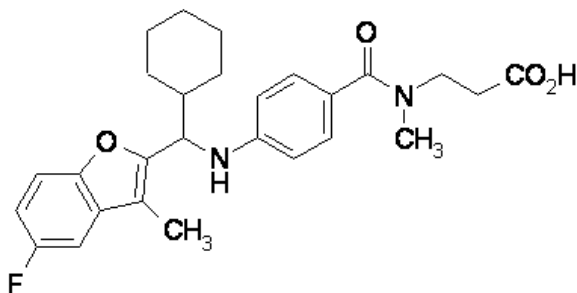
(3) 3-{{(4-{{циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота

Етил 3-{{(4-{{циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}(метил)аміно}пропаноат (564 мг), синтезований вище, розділяли за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/етанол (400/600), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: 30 °C). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має коротший час утримування за умов згаданої вище високоефективної хроматографії, концентрували одержуючи аморфну форму (274 мг, 99,9% ee). До суміші одержаної аморфної форми, етанолу (5 мл) і тетрагідрофурану (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (249 мг, 47%, 99,9% ee), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 1,37 (м, 5 Н), 1,45 - 1,56 (м, 1 Н), 1,60 - 1,97 (м, 4 Н), 2,03 - 2,14 (м, 1 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,64 (т, J=6,5 Гц, 2 Н), 3,02 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=6,5 Гц, 2 Н), 4,36 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,88 - 6,97 (м, 1 Н), 7,07 (дд, J=8,5, 2,6 Гц, 1 Н), 7,23 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,25 - 7,31 (м, 1 Н).

Приклад A46

3-{{(4-{{циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота

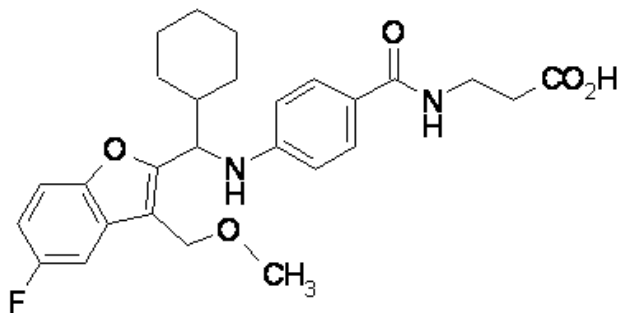


Етил 3-({[4-({циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно}феніл]карбоніл}(метил)аміно)пропаноат (564 мг), синтезований в Прикладі A45(2) розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза:гексан/етанол (400/600), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: 30 °С). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має довший час утримування за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, концентрували одержуючи аморфну форму (273 мг, 99,9% ee). До суміші одержаної аморфної форми, етанолу (5 мл) і тетрагідрофурану (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (248 мг, 47%, 99,9% ee), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 1,37 (м, 5 H), 1,45 - 1,56 (м, 1 H), 1,60 - 1,97 (м, 4 H), 2,03 - 2,14 (м, 1 H), 2,22 (с, 3 H), 2,64 (т, J=6,5 Гц, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,69 (т, J=6,5 Гц, 2 H), 4,36 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,88 - 6,97 (м, 1 H), 7,07 (дд, J=8,5, 2,6 Гц, 1 H), 7,23 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,25 - 7,31 (м, 1 H).

#### Приклад A47

3-({[4-({циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно}феніл]карбоніл}аміно)пропанова кислота



#### (1) метил 5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилат

До суміші 1-(5-фтор-2-гідроксифеніл)етанону (100 г), метилбромацетату (67,6 мл) і N,N-диметилформаміду (500 мл) додавали карбонат калію (135 г) і суміш перемішували при 50 °С протягом 2 г. Нерозчинний матеріал відфільтровували, додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (97,1 мл) і суміш перемішували при 120 °С протягом 30 хв. До реакційної суміші при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту і одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (77,9 г, 58%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,56 (с, 3 H), 3,99 (с, 3 H), 7,14 - 7,22 (м, 1 H), 7,24 - 7,30 (м, 1 H), 7,45 - 7,51 (м, 1 H).

#### (2) метил 3-(бромметил)-5-фтор-1-бензофуран-2-карбоксилат

До розчину (150 мл) метил 5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилату (15,4 г), синтезованого вище, в ацетонітрилі додавали N-бромсукцинімід (19,8 г) і 2,2'-азобіс(ізобутиронітрил) (1,21 г) і суміш перемішували в атмосфері аргону при 50 °С протягом 2,5 днів. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (20 - 30% етилацетат/гексан) одержуючи білу тверду речовину. Одержану тверду речовину промивали гексаном одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (15,1 г, 71%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 4,02 (с, 3 H), 4,96 (с, 2 H), 7,18 - 7,27 (м, 1 H), 7,41 - 7,47 (м, 1 H), 7,49 - 7,55 (м, 1 H).

#### (3) метил 5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-карбоксилат

До розчину (50 мл) метил 3-(бромметил)-5-фтор-1-бензофуран-2-карбоксилату (5,87 г), синтезованого вище, в метанолі додавали 28% розчин (8,33 мл) метоксиду натрію в метанолі і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником 3 г. До реакційної суміші додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (50% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,04 г, 63%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,44 (с, 3 H), 3,99 (с, 3 H), 4,99 (с, 2 H), 7,18 (тд, J=9,1, 2,7 Гц, 1 H), 7,46 - 7,52 (м, 1 H), 7,53 - 7,58 (м, 1 H).

(4) 5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-карбальдегід

До суміші метил 5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-карбоксилату (5,01 г), синтезованого вище, хлориду кальцію (4,66 г), етанолу (50 мл) і тетрагідрофурану (50 мл) при 0 °C додавали боргідрид натрію (3,18 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції, органічний розчинник упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи безбарвне масло. До суміші одержаного масла, 4-метилморфоліну N-оксиду (3,69 г) і ацетонітрилу (50 мл) при 0 °C додавали перруттенат тетрапропіламонію (738 мг) і суміш перемішували протягом 1,5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 20% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,33 г, 53%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,49 (с, 3 H), 4,94 (с, 2 H), 7,21 - 7,29 (м, 1 H), 7,47 - 7,54 (м, 2 H), 10,08 (с, 1 H).

(5) циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метанон

До розчину (20 мл) 5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-карбальдегіду (1,07 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали 1,0М розчин (7,71 мл) циклогексилмагнійброміду в тетрагідрофурані при 0 °C і суміш перемішували протягом 1 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції, тетрагідрофуран упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (10 - 50% етилацетат/гексан) одержуючи блідо-жовте масло. До суміші одержаного масла, 4-метилморфоліну N-оксиду (841 мг) і ацетонітрилу (20 мл) додавали перруттенат тетрапропіламонію (126 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 20% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (857 мг, 57%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,15 - 1,55 (м, 5 H), 1,69 - 1,80 (м, 1 H), 1,80 - 2,02 (м, 4 H), 3,25 - 3,39 (м, 1 H), 3,44 (с, 3 H), 5,00 (с, 2 H), 7,15 - 7,23 (м, 1 H), 7,43 - 7,49 (м, 1 H), 7,57 - 7,62 (м, 1 H).

(6) метил 4-({циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)бензоат

До суміші циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метанону (857 мг), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (491 мг), триетиламіну (3,29 мл) і метиленхлориду (10 мл) додавали хлорид титану (IV) (388 мкл) і суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом ночі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, метиленхлорид упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (20 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (847 мкл) і ціаноборгідрид натрію (371 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 40% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (454 мг, 36%), як блідо-коричнєве масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,97 - 1,36 (м, 5 H), 1,43 - 1,54 (м, 1 H), 1,60 - 1,99 (м, 4 H), 2,00 - 2,11 (м, 1 H), 3,37 (с, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 4,48 - 4,64 (м, 4 H), 6,60 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 6,90 - 6,99 (м, 1 H), 7,17 - 7,23 (м, 1 H), 7,28 - 7,34 (м, 1 H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 2 H).

(7) 4-({циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)бензойна кислота

До суміші метил 4-({циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)бензоату (454 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (10 мл) і етанолу (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (10,0 мл) і суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (10,0 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (423 мг, 96%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 1,36 (м, 5 Н), 1,40 - 1,55 (м, 1 Н), 1,60 - 1,99 (м, 4 Н), 1,99 - 2,13 (м, 1 Н), 3,38 (с, 3 Н), 4,49 - 4,77 (м, 4 Н), 6,61 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 6,90 - 6,99 (м, 1 Н), 7,17 - 7,23 (м, 1 Н), 7,28 - 7,35 (м, 1 Н), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

(8) етил 3-({[4-({циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропаноат

5 До суміші 4-({циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)бензойної кислоти (200 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (112 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (112 мг), триетиламіну (203 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (140 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в

15 заголовку цільову сполуку (207 мг, 83%), як біло-жовте масло.  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 1,36 (м, 8 Н), 1,42 - 1,54 (м, 1 Н), 1,60 - 1,97 (м, 4 Н), 2,01 - 2,13 (м, 1 Н), 2,58 (т, J=5,8 Гц, 2 Н), 3,37 (с, 3 Н), 3,61 - 3,70 (м, 2 Н), 4,13 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,46 - 4,62 (м, 4 Н), 6,56 - 6,65 (м, 3 Н), 6,90 - 6,99 (м, 1 Н), 7,17 - 7,23 (м, 1 Н), 7,27 - 7,33 (м, 1 Н), 7,54 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

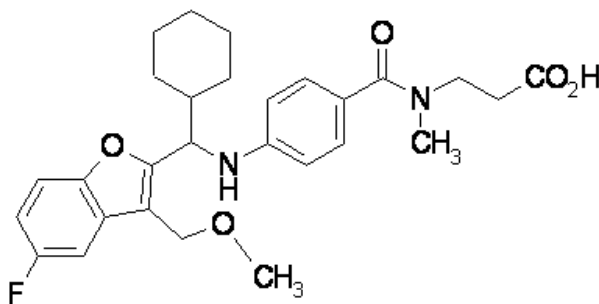
20 (9) 3-({[4-({циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропанова кислота

До суміші етил 3-({[4-({циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропаноату (207 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (186 мг, 95%), як білу тверду речовину.

30 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 1,35 (м, 5 Н), 1,41 - 1,53 (м, 1 Н), 1,60 - 1,97 (м, 4 Н), 2,00 - 2,11 (м, 1 Н), 2,63 (т, J=5,7 Гц, 2 Н), 3,37 (с, 3 Н), 3,59 - 3,68 (м, 2 Н), 4,50 (д, J=8,1 Гц, 1 Н), 4,54 (д, J=12,2 Гц, 1 Н), 4,59 (д, J=12,2 Гц, 1 Н), 6,55 - 6,66 (м, 3 Н), 6,90 - 6,99 (м, 1 Н), 7,16 - 7,23 (м, 1 Н), 7,27 - 7,34 (м, 1 Н), 7,53 (д, J=8,9 Гц, 2 Н).

Приклад А48

35 3-({[4-({циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}(метил)аміно)пропанова кислота



40 (1) етил 3-({[4-({циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}(метил)аміно)пропаноат

До суміші 4-({циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)бензойної кислоти (200 мг), синтезованої в Прикладі А47(7), етил 3-(метиламіно)пропаноату (95,6 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (112 мг), триетиламіну (203 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (140 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (197 мг, 77%), як біло-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 1,36 (м, 8 Н), 1,42 - 1,53 (м, 1 Н), 1,59 - 1,97 (м, 4 Н), 2,02 - 2,13 (м, 1 Н), 2,61 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,00 (с, 3 Н), 3,36 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,11 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,35 - 4,51 (м, 2 Н), 4,54 (д, J=12,3 Гц, 1 Н), 4,59 (д, J=12,3 Гц, 1 Н), 6,59 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 6,90 - 6,99 (м, 1 Н), 7,17 - 7,24 (м, 3 Н), 7,28 - 7,34 (м, 1 Н).

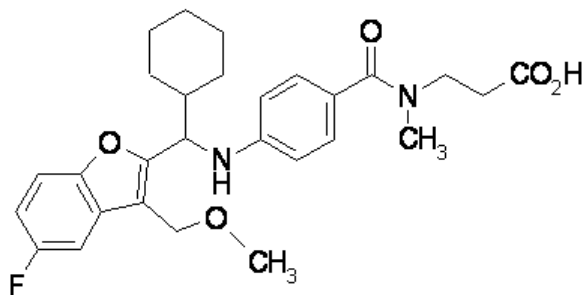
5 (2) 3-[[4-({циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-({циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (197 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (161 мг, 87%), як біло-жовту тверду речовину.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 1,36 (м, 5 Н), 1,41 - 1,53 (м, 1 Н), 1,59 - 1,97 (м, 4 Н), 2,01 - 2,13 (м, 1 Н), 2,54 - 2,70 (м, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,37 (с, 3 Н), 3,68 (т, J=6,6 Гц, 2 Н), 4,47 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 4,55 (д, J=12,2 Гц, 1 Н), 4,60 (д, J=12,2 Гц, 1 Н), 6,59 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 6,89 - 7,00 (м, 1 Н), 7,17 - 7,25 (м, 3 Н), 7,28 - 7,35 (м, 1 Н).

Приклад А49

20 3-[[4-({циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

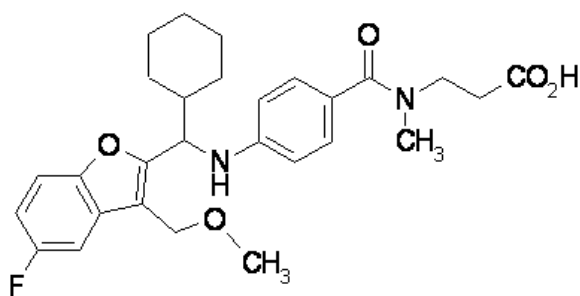


Етил 3-[[4-({циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (1,20 г), синтезований в Прикладі А48(1), розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/етанол (200/800), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: 30 °С). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має короткий час утримування за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, концентрували одержуючи аморфну форму (470 мг, 99,9% ee). До суміші одержаної аморфної форми, етанолу (5 мл) і тетрагідрофурану (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (433 мг, 38%, 99,9% ee), як білу тверду речовину.

35 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 1,36 (м, 5 Н), 1,41 - 1,53 (м, 1 Н), 1,59 - 1,97 (м, 4 Н), 2,01 - 2,13 (м, 1 Н), 2,54 - 2,70 (м, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,37 (с, 3 Н), 3,68 (т, J=6,6 Гц, 2 Н), 4,47 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 4,55 (д, J=12,2 Гц, 1 Н), 4,60 (д, J=12,2 Гц, 1 Н), 6,59 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 6,89 - 7,00 (м, 1 Н), 7,17 - 7,25 (м, 3 Н), 7,28 - 7,35 (м, 1 Н).

40 Приклад А50

3-[[4-({циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

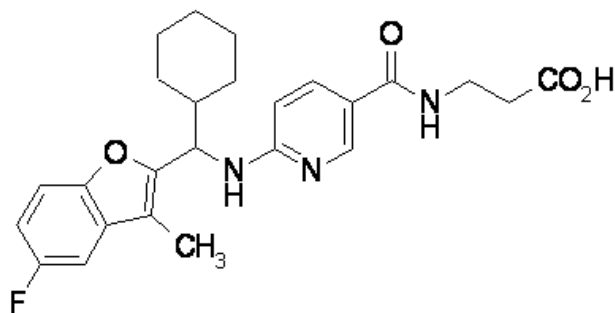


Етил 3-[[4-((циклогексил[5-фтор-3-(метоксиметил)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл}(метил)аміно]пропаноат (1,20 г), синтезований в Прикладі А48(1), розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/етанол (200/800), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: 30 °С). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має довший час утримування за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, концентрували одержуючи аморфну форму (465 мг, 99,9% еє). До суміші одержаної аморфної форми, етанолу (5 мл) і тетрагідрофурану (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (415 мг, 37%, 99,9% еє), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 1,36 (м, 5 H), 1,41 - 1,53 (м, 1 H), 1,59 - 1,97 (м, 4 H), 2,01 - 2,13 (м, 1 H), 2,54 - 2,70 (м, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,37 (с, 3 H), 3,68 (т, J=6,6 Гц, 2 H), 4,47 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 4,55 (д, J=12,2 Гц, 1 H), 4,60 (д, J=12,2 Гц, 1 H), 6,59 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 6,89 - 7,00 (м, 1 H), 7,17 - 7,25 (м, 3 H), 7,28 - 7,35 (м, 1 H).

Приклад А51

3-[[6-((циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно)піридин-3-іл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



(1) 2-бром-1-циклогексилетанон

До розчину (50 мл) 1-циклогексилетанону (25,0 г) в метанолі при 0 °С додавали бром (10,1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин сульфату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 10% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (25,8 г, 63%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,10 - 1,50 (м, 5 H), 1,62 - 1,73 (м, 1 H), 1,75 - 1,94 (м, 4 H), 2,64 - 2,79 (м, 1 H), 3,97 (с, 2 H).

(2) циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанон

До суміші 5'-фтор-2'-гідроксиацетофенону (5,00 г), 2-бром-1-циклогексилетанону (7,98 г), синтезованого вище, і N,N-диметилформаміду (50 мл) додавали карбонат калію (13,4 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок

очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 20% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (5,38 г, 64%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,19 - 1,57 (м, 5 Н), 1,70 - 2,01 (м, 5 Н), 2,56 (с, 3 Н), 3,25 - 3,36 (м, 1 Н), 7,15 - 7,23 (м, 1 Н), 7,24 - 7,30 (м, 1 Н), 7,42 - 7,48 (м, 1 Н).

5 (3) метил 6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-карбоксилат

До суміші циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанону (3,00 г), синтезованого вище, метил 6-амінопіридин-3-карбоксилату (1,93 г), триетиламіну (12,8 мл) і метиленхлориду (40 мл) при 0 °С додавали 1,0М розчин (13,8 мл) хлориду титану (IV) в метиленхлориді і суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 1,5 днів. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, метиленхлорид видаляли на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До суміші одержаного масла, етанолу (40 мл) і тетрагідрофурану (20 мл) 15 додавали оцтову кислоту (3,29 мл) і ціаноборгідрид натрію (3,61 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, органічний розчинник видаляли на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на 20 силікагелі (0 - 30% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (547 мг, 12%), як блідо-коричнєву тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,82 - 1,35 (м, 5 Н), 1,44 - 1,55 (м, 1 Н), 1,56 - 1,86 (м, 3 Н), 1,85 - 2,10 (м, 2 Н), 2,24 (с, 3 Н), 3,83 (с, 3 Н), 5,02 - 5,14 (м, 1 Н), 5,42 (д, J=8,2 Гц, 1 Н), 6,33 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 6,88 - 6,97 (м, 1 Н), 7,04 - 7,10 (м, 1 Н), 7,26 - 7,32 (м, 1 Н), 7,90 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1 Н), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1 Н).

25 (4) 6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-карбонова кислота

До суміші метил 6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-карбоксилату (547 мг), синтезованого вище, етанолу (10 мл) і тетрагідрофурану (10 мл) 30 додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (10 мл) і суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником. Додавали ще 1N водний розчин гідроксиду натрію (5,00 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (15 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням і одержану блідо-коричнєву тверду речовину розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в 35 заголовку цільову сполуку (478 мг, 90%), як блідо-коричнєву тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 - 1,41 (м, 5 Н), 1,48 - 1,84 (м, 4 Н), 2,01 - 2,18 (м, 2 Н), 2,23 (с, 3 Н), 4,47 - 4,65 (м, 1 Н), 6,34 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 6,87 - 6,97 (м, 1 Н), 7,03 - 7,10 (м, 1 Н), 7,26 - 7,33 (м, 1 Н), 8,08 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 8,70 - 8,74 (м, 1 Н).

40 (5) етил 3-[[6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-іл]карбоніл]аміно]пропаноат

До суміші 6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-карбонової кислоти (300 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (181 45 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (181 мг), триетиламіну (328 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (226 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали 50 колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (366 мг, 97%), як блідо-коричнєве масло

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,36 (м, 8 Н), 1,43 - 1,55 (м, 1 Н), 1,57 - 1,85 (м, 3 Н), 1,85 - 2,08 (м, 2 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,60 (т, J=5,9 Гц, 2 Н), 3,62 - 3,72 (м, 2 Н), 4,15 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 5,01 - 5,12 (м, 1 Н), 5,25 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 6,35 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 6,65 (т, J=6,0 Гц, 1 Н), 6,88 - 6,97 (м, 1 Н), 7,03 - 7,10 (м, 1 Н), 7,23 - 7,31 (м, 1 Н), 7,75 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1 Н), 8,48 (д, J=2,5 Гц, 1 Н).

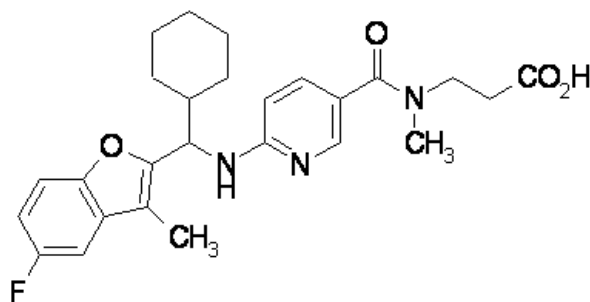
55 (6) 3-[[6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-іл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-іл]карбоніл]аміно]пропаноату (366 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (287 мг, 83%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,84 - 1,41 (м, 5 H), 1,44 - 1,55 (м, 1 H), 1,59 - 1,84 (м, 3 H), 1,97 - 2,15 (м, 2 H), 2,23 (с, 3 H), 2,55 - 2,69 (м, 2 H), 3,65 - 3,78 (м, 2 H), 4,46 (т, J=7,8 Гц, 1 H), 6,48 (д, J=9,1 Гц, 1 H), 6,89 - 6,99 (м, 1 H), 7,04 - 7,11 (м, 1 H), 7,27 - 7,35 (м, 1 H), 7,51 - 7,61 (м, 1 H), 8,13 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1 H), 8,22 (д, J=2,1 Гц, 1 H), 8,25 - 8,41 (м, 1 H).

Приклад A52

3-[[6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-іл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-іл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

До суміші 6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-карбонової кислоти (294 мг), синтезованої в Прикладі A51(4), етил 3-(метиламіно)пропаноату (151 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (176 мг), триетиламіну (322 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (221 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (236 мг, 62%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 1,34 (м, 8 H), 1,45 - 1,57 (м, 1 H), 1,58 - 1,83 (м, 3 H), 1,84 - 2,09 (м, 2 H), 2,23 (с, 3 H), 2,63 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 3,05 (с, 3 H), 3,72 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 4,03 - 4,17 (м, 2 H), 4,97 - 5,07 (м, 1 H), 5,08 - 5,18 (м, 1 H), 6,34 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 6,88 - 6,97 (м, 1 H), 7,04 - 7,10 (м, 1 H), 7,23 - 7,31 (м, 1 H), 7,46 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1 H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1 H).

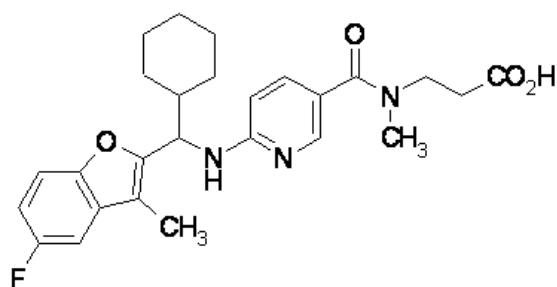
(2) 3-[[6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-іл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-іл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (236 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл), при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи блідо-жовту тверду речовину. Одержану тверду речовину перекристалізували з етилацетат/гексан одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (143 мг, 64%) як безбарвні кристали.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,84 - 1,37 (м, 5 H), 1,38 - 1,53 (м, 1 H), 1,55 - 1,82 (м, 3 H), 1,87 - 2,12 (м, 2 H), 2,20 (с, 3 H), 2,48 - 2,68 (м, 2 H), 2,99 (шс, 3 H), 3,59 - 3,79 (м, 2 H), 4,54 - 4,76 (м, 1 H), 6,34 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 6,86 - 6,97 (м, 1 H), 7,01 - 7,09 (м, 1 H), 7,23 - 7,34 (м, 1 H), 7,51 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 8,11 (шс, 1 H).

Приклад A53

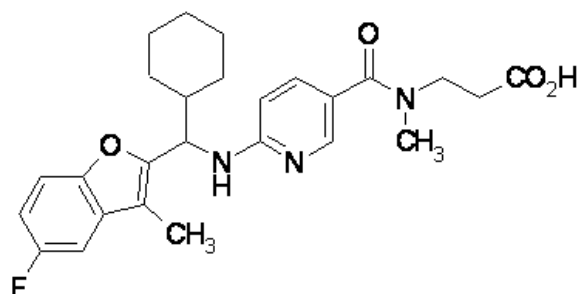
3-[[6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-іл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



Етил 3-[[6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-іл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (4,06 г), синтезований в Прикладі А52(1), розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/2-пропанол (700/300-200/800), швидкість потоку: 60 мл/хв-50 мл/хв, температура колонки: кімнатна температура). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має короткий час утримування за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, концентрували одержуючи аморфну форму (1,94 г, 99,9% ee). До суміші одержаної аморфної форми, етанолу (10 мл) і тетрагідрофурану (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду літію (8 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (8 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,81 г, 95%, 99,9% ee), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,89 - 1,28 (м, 5 H) 1,34 (д, J=12,12 Гц, 1 H) 1,49 - 1,80 (м, 3 H) 1,80 - 2,08 (м, 2 H) 2,23 (с, 3 H) 2,50 - 2,54 (м, 2 H) 2,92 (с, 3 H) 3,53 (т, J=7,38 Гц, 2 H) 5,15 (т, J=8,90 Гц, 1 H) 6,56 (д, J=8,71 Гц, 1 H) 7,05 (тд, J=9,28, 2,65 Гц, 1 H) 7,31 (дд, J=8,71, 2,65 Гц, 1 H) 7,36 - 7,56 (м, 2 H) 8,04 (д, J=2,27 Гц, 1 H) 12,22 (шс, 1 H).

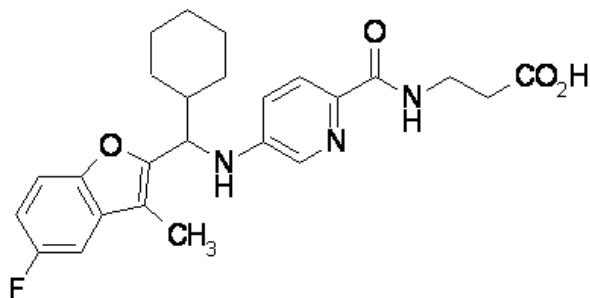
Приклад А54  
3-[[6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-іл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



Етил 3-[[6-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-іл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (4,06 г), синтезований в Прикладі А52(1), розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/2-пропанол (700/300-200/800), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: кімнатна температура). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має довший час утримування за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, концентрували одержуючи аморфну форму (1,96 г, 99,9% ee). До суміші одержаної аморфної форми, етанолу (10 мл) і тетрагідрофурану (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду літію (8 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (8 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,80 г, 99%, 99,9% ee), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,89 - 1,28 (м, 5 H) 1,34 (д, J=12,12 Гц, 1 H) 1,49 - 1,80 (м, 3 H) 1,80 - 2,08 (м, 2 H) 2,23 (с, 3 H) 2,50 - 2,54 (м, 2 H) 2,92 (с, 3 H) 3,53 (т, J=7,38 Гц, 2 H) 5,15 (т, J=8,90 Гц, 1 H) 6,56 (д, J=8,71 Гц, 1 H) 7,05 (тд, J=9,28, 2,65 Гц, 1 H) 7,31 (дд, J=8,71, 2,65 Гц, 1 H) 7,36 - 7,56 (м, 2 H) 8,04 (д, J=2,27 Гц, 1 H) 12,22 (шс, 1 H).

Приклад A55  
 3-[[5-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-2-іл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



5

(1) метил 5-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-2-карбоксилат

До розчину (15 мл) циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанолу (1,50 г), синтезованого в Прикладі A37(2) в толуолі додавали тіонілхлорид (625 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Реакційну суміш виливали у охолоджений льодом насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи коричневе масло. До суміші одержаного масла, метил 5-амінопіридин-2-карбоксилату (957 мг), йодиду натрію (1,71 г) і N,N-диметилформаміду (15 мл) додавали карбонат натрію (1,21 г) і суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (10 - 50% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (909 мг, 40%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 1,37 (м, 5 H), 1,46 - 1,57 (м, 1 H), 1,60 - 2,00 (м, 4 H), 2,02 - 2,14 (м, 1 H), 2,23 (с, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 4,39 (т, J=8,2 Гц, 1 H), 4,70 (д, J=8,2 Гц, 1 H), 6,84 (дд, J=8,6, 3,0 Гц, 1 H), 6,89 - 6,97 (м, 1 H), 7,04 - 7,10 (м, 1 H), 7,22 - 7,30 (м, 1 H), 7,88 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 8,08 (д, J=3,0 Гц, 1 H).

(2) 5-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-2-карбонова кислота

До суміші метил 5-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-2-карбоксилату (909 мг), синтезованого вище, етанолу (20 мл) і тетрагідрофурану (20 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (20 мл), суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 5 г і концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (20 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали гексаном одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (751 мг, 86%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 1,39 (м, 5 H), 1,46 - 1,60 (м, 1 H), 1,62 - 2,02 (м, 4 H), 2,02 - 2,15 (м, 1 H), 2,25 (с, 3 H), 4,41 (т, J=7,9 Гц, 1 H), 4,72 - 4,83 (м, 1 H), 6,90 - 7,00 (м, 2 H), 7,07 - 7,13 (м, 1 H), 7,24 - 7,33 (м, 1 H), 7,91 - 7,98 (м, 2 H).

(3) етил 3-[[5-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-2-іл]карбоніл]аміно]пропаноат

До суміші 5-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-2-карбонової кислоти (300 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (181 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (181 мг), триетиламіну (328 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід (226 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (361 мг, 96%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 1,39 (м, 8 Н), 1,46 - 2,00 (м, 5 Н), 2,03 - 2,14 (м, 1 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,60 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,64 - 3,72 (м, 2 Н), 4,15 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,34 - 4,42 (м, 1 Н), 4,45 - 4,52 (м, 1 Н), 6,86 - 6,98 (м, 2 Н), 7,05 - 7,10 (м, 1 Н), 7,24 - 7,30 (м, 1 Н), 7,87 - 7,93 (м, 2 Н), 8,06 - 8,13 (м, 1 Н).

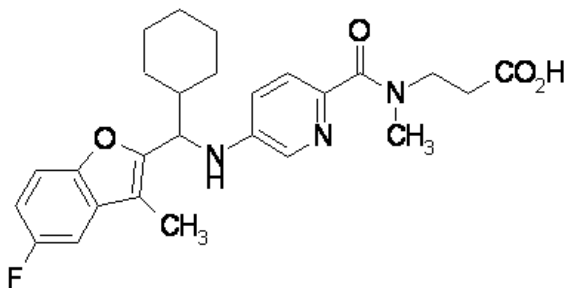
5 (4) 3-((5-((циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно)піридин-2-іл)карбоніл)аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-((5-((циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно)піридин-2-іл)карбоніл)аміно}пропаноату (361 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (324 мг, 95%), як білу тверду речовину.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,36 (м, 5 Н), 1,45 - 1,56 (м, 1 Н), 1,61 - 2,00 (м, 4 Н), 2,01 - 2,12 (м, 1 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,65 (т, J=6,1 Гц, 2 Н), 3,64 - 3,75 (м, 2 Н), 4,37 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 6,85 - 6,99 (м, 2 Н), 7,03 - 7,10 (м, 1 Н), 7,23 - 7,30 (м, 1 Н), 7,86 - 7,94 (м, 2 Н), 8,14 (т, J=6,2 Гц, 1 Н).

Приклад A56

20 3-((5-((циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно)піридин-2-іл)карбоніл)(метил)аміно}пропанова кислота



25 (1) етил 3-((5-((циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно)піридин-2-іл)карбоніл)(метил)аміно}пропаноат

До суміші 5-((циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно)піридин-2-карбонової кислоти (300 мг), синтезованої в Прикладі A55(2), етил 3-(метиламіно)пропаноату (155 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (181 мг), триетиламіну (328 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (226 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (20 - 60% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (318 мг, 82%), як блідо-жовте масло.

35 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,38 (м, 8 Н), 1,46 - 1,57 (м, 1 Н), 1,60 - 1,99 (м, 4 Н), 2,03 - 2,16 (м, 1 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,63 - 2,78 (м, 2 Н), 3,00 - 3,21 (м, 3 Н), 3,69 - 3,87 (м, 2 Н), 4,01 - 4,19 (м, 2 Н), 4,32 - 4,40 (м, 1 Н), 4,41 - 4,49 (м, 1 Н), 6,84 - 6,98 (м, 2 Н), 7,04 - 7,11 (м, 1 Н), 7,24 - 7,31 (м, 1 Н), 7,44 - 7,59 (м, 1 Н), 7,88 - 7,95 (м, 1 Н).

40 (2) 3-((5-((циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно)піридин-2-іл)карбоніл)(метил)аміно}пропанова кислота

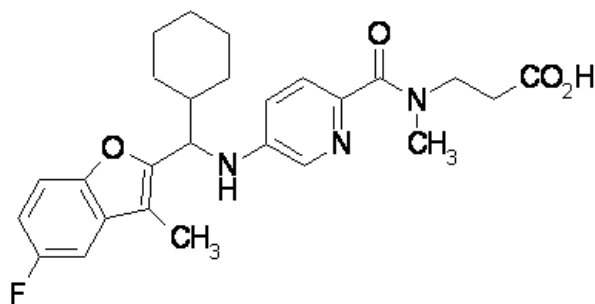
До суміші етил 3-((5-((циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно)піридин-2-іл)карбоніл)(метил)аміно}пропаноату (318 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (262 мг, 87%), як білу тверду речовину.

50 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,37 (м, 5 Н), 1,46 - 1,56 (м, 1 Н), 1,60 - 1,99 (м, 4 Н), 2,03 - 2,13 (м, 1 Н), 2,23 (с, 3 Н), 2,68 - 2,89 (м, 2 Н), 3,09 (шс, 3 Н), 3,77 (т, J=6,8 Гц, 2 Н), 4,36 (д,

J=8,3 Гц, 1 H), 6,87 - 6,99 (м, 2 H), 7,05 - 7,11 (м, 1 H), 7,24 - 7,32 (м, 1 H), 7,48 - 7,66 (м, 1 H), 7,90 - 8,00 (м, 1 H).

Приклад A57

3-[[5-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-2-іл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

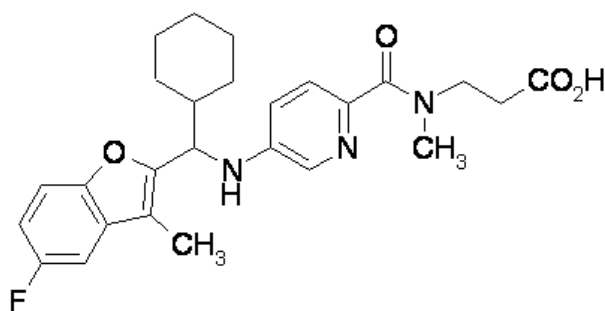


Етил 3-[[5-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-2-іл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (5,83 г), синтезований в Прикладі A56(1), розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/етанол (500/500), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: кімнатна температура). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має коротший час утримування за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, концентрували одержуючи аморфну форму (2,90 г, 99,9% ee). До суміші одержаної аморфної форми, етанолу (10 мл) і тетрагідрофурану (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду літію (12 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (30 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (12 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,67 г, 99%, 99,9% ee), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,98 - 1,29 (м, 5 H) 1,30 - 1,39 (м, 1 H) 1,63 (шс, 2 H) 1,75 (д, J=11,36 Гц, 1 H) 1,82 - 2,00 (м, 1 H) 2,09 (д, J=11,74 Гц, 1 H) 2,25 (с, 3 H) 2,53 - 2,66 (м, 2 H) 2,88 - 3,03 (м, 3 H) 3,32 (шс, 2 H) 4,51 (т, J=8,33 Гц, 1 H) 6,80 (д, J=8,33 Гц, 1 H) 6,96 (дд, J=8,71, 2,65 Гц, 1 H) 7,05 (тд, J=9,28, 2,65 Гц, 1 H) 7,26 - 7,39 (м, 2 H) 7,47 (дд, J=8,90, 3,98 Гц, 1 H) 7,95 (д, J=2,27 Гц, 1 H) 12,26 (шс, 1 H).

Приклад A58

3-[[5-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-2-іл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



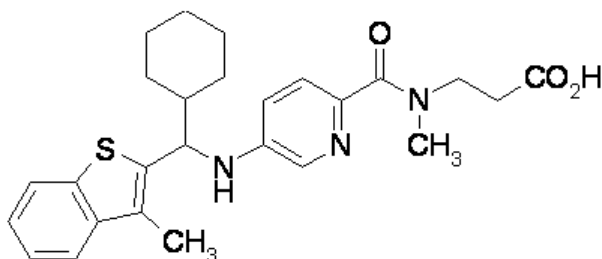
Етил 3-[[5-[[циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-2-іл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (5,83 г), синтезований в Прикладі A56(1), розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/етанол (500/500), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: кімнатна температура). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має довший час утримування за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, концентрували одержуючи аморфну форму (2,82 г, 99,9% ee). До суміші одержаної аморфної форми, етанолу (10 мл) і тетрагідрофурану (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду літію (12 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (30 мл) і при 0 °C

додавали 1N хлорводневу кислоту (12 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,64 г, 97%, 99,9% ee), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,98 - 1,29 (м, 5 H) 1,30 - 1,39 (м, 1 H) 1,63 (шс, 2 H) 1,75 (д, J=11,36 Гц, 1 H) 1,82 - 2,00 (м, 1 H) 2,09 (д, J=11,74 Гц, 1 H) 2,25 (с, 3 H) 2,53 - 2,66 (м, 2 H) 2,88 - 3,03 (м, 3 H) 3,32 (шс, 2 H) 4,51 (т, J=8,33 Гц, 1 H) 6,80 (д, J=8,33 Гц, 1 H) 6,96 (дд, J=8,71, 2,65 Гц, 1 H) 7,05 (тд, J=9,28, 2,65 Гц, 1 H) 7,26 - 7,39 (м, 2 H) 7,47 (дд, J=8,90, 3,98 Гц, 1 H) 7,95 (д, J=2,27 Гц, 1 H) 12,26 (шс, 1 H).

Приклад A59

3-[[5-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]піридин-2-іл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) метил 5-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]піридин-2-карбоксилат

До суміші 2-[хлор(циклогексил)метил]-3-метил-1-бензотіофену (664 мг), синтезованого в Прикладі A10(2), метил 5-амінопіридин-2-карбоксилату (362 мг), йодиду натрію (714 мг) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали карбонат натрію (505 мг) і суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (460 мг, 49%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,03 - 1,37 (м, 5 H), 1,54 - 1,88 (м, 5 H), 2,07 - 2,18 (м, 1 H), 2,47 (с, 3 H), 3,88 (с, 3 H), 4,54 - 4,68 (м, 2 H), 6,78 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1 H), 7,22 - 7,30 (м, 1 H), 7,31 - 7,38 (м, 1 H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 7,68 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 7,84 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 8,05 (д, J=2,7 Гц, 1 H).

(2) 5-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]піридин-2-карбонова кислота

До суміші метил 5-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]піридин-2-карбоксилату (460 мг), синтезованого вище, етанолу (5 мл) і тетрагідрофурану (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (5,00 мл), суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл), при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (5,00 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (452 мг, кількісно), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,03 - 1,38 (м, 5 H), 1,56 - 1,90 (м, 5 H), 2,08 - 2,18 (м, 1 H), 2,50 (с, 3 H), 4,56 - 4,64 (м, 1 H), 4,68 - 4,77 (м, 1 H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1 H), 7,25 - 7,33 (м, 1 H), 7,34 - 7,41 (м, 1 H), 7,66 (д, J=7,4 Гц, 1 H), 7,71 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 7,86 - 7,93 (м, 2 H).

(3) етил 3-[[5-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]піридин-2-іл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

До суміші 5-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]піридин-2-карбонової кислоти (200 мг), синтезованої вище, етил 3-(метиламіно)пропаноату (104 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (121 мг), триетиламіну (220 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (151 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (141 мг, 54%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,03 - 1,35 (м, 8 H), 1,55 - 1,88 (м, 5 H), 2,06 - 2,17 (м, 1 H), 2,46 (с, 3 H), 2,61 - 2,76 (м, 2 H), 2,98 - 3,18 (м, 3 H), 3,69 - 3,87 (м, 2 H), 3,98 - 4,18 (м, 2 H), 4,39

(д, J=6,0 Гц, 1 Н), 4,51 - 4,58 (м, 1 Н), 6,81 (дд, J=8,5, 2,7 Гц, 1 Н), 7,23 - 7,30 (м, 1 Н), 7,31 - 7,38 (м, 1 Н), 7,39 - 7,55 (м, 1 Н), 7,63 (д, J=7,4 Гц, 1 Н), 7,70 (д, J=7,7 Гц, 1 Н), 7,84 - 7,91 (м, 1 Н).

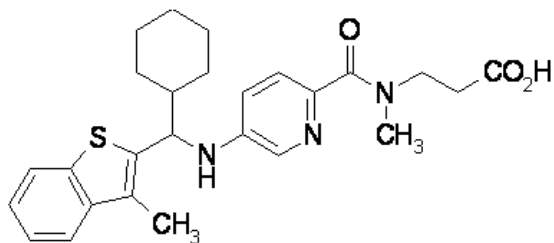
(4) 3-{{{5-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно}піридин-2-іл]карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-{{{5-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно}піридин-2-іл]карбоніл}(метил)аміно}пропаноату (141 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (112 мг, 84%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,01 - 1,37 (м, 5 Н), 1,54 - 1,89 (м, 5 Н), 2,06 - 2,18 (м, 1 Н), 2,47 (с, 3 Н), 2,73 - 2,90 (м, 2 Н), 3,08 (шс, 3 Н), 3,76 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 4,55 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 6,83 - 6,93 (м, 1 Н), 7,23 - 7,33 (м, 1 Н), 7,33 - 7,41 (м, 1 Н), 7,47 - 7,63 (м, 1 Н), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1 Н), 7,71 (д, J=7,6 Гц, 1 Н), 7,85 - 7,94 (м, 1 Н).

Приклад А60

3-{{{5-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно}піридин-2-іл]карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота

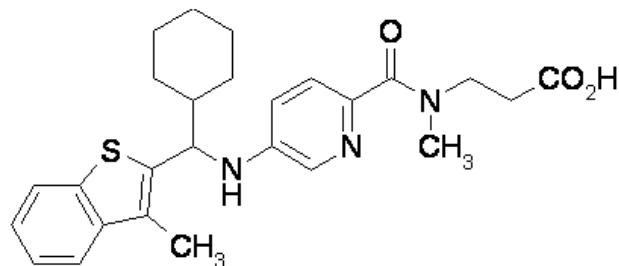


Етил 3-{{{5-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно}піридин-2-іл]карбоніл}(метил)аміно}пропаноат (9,31 г), синтезований в Прикладі А59(3), розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/2-пропанол (700/300-200/800), швидкість потоку: 60 мл/хв-50 мл/хв, температура колонки: кімнатна температура). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має коротший час утримування за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, концентрували одержуючи аморфну форму (4,67 г, 99,9% ee). До суміші одержаної аморфної форми, етанолу (20 мл) і тетрагідрофурану (20 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду літію (20 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (20 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,17 г, 99%, 99,9% ee), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 1,00 - 1,32 (м, 5 Н) 1,37 - 1,51 (м, 1 Н) 1,52 - 1,84 (м, 4 Н) 2,07 - 2,20 (м, 1 Н) 2,46 (с, 3 Н) 2,50 - 2,57 (м, 2 Н) 2,87 - 3,01 (м, 3 Н) 3,27 - 3,36 (м, 5 Н) 3,43 - 3,68 (м, 2 Н) 4,63 (т, J=7,38 Гц, 1 Н) 6,87 (д, J=6,82 Гц, 2 Н) 7,19 - 7,41 (м, 3 Н) 7,69 (д, J=7,19 Гц, 1 Н) 7,79 (д, J=7,57 Гц, 1 Н) 7,89 (д, J=2,65 Гц, 1 Н) 12,16 (шс, 1 Н).

Приклад А61

3-{{{5-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно}піридин-2-іл]карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота

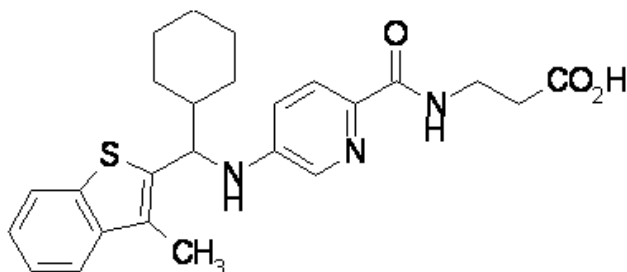


Етил 3-[[5-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]піридин-2-іл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (9,31 г), синтезований в Прикладі А59(3), розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/2-пропанол (700/300-200/800), швидкість потоку: 60 мл/хв-50 мл/хв, температура колонки: кімнатна температура). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має довший час утримування за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, концентрували одержуючи аморфну форму (4,52 г, 99,9% ee). До суміші одержаної аморфної форми, етанолу (20 мл) і тетрагідрофурану (20 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду літію (20 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (20 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,12 г, 98%, 99,9% ee), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 1,00 - 1,32 (м, 5 H) 1,37 - 1,51 (м, 1 H) 1,52 - 1,84 (м, 4 H) 2,07 - 2,20 (м, 1 H) 2,46 (с, 3 H) 2,50 - 2,57 (м, 2 H) 2,87 - 3,01 (м, 3 H) 3,27 - 3,36 (м, 5 H) 3,43 - 3,68 (м, 2 H) 4,63 (т, J=7,38 Гц, 1 H) 6,87 (д, J=6,82 Гц, 2 H) 7,19 - 7,41 (м, 3 H) 7,69 (д, J=7,19 Гц, 1 H) 7,79 (д, J=7,57 Гц, 1 H) 7,89 (д, J=2,65 Гц, 1 H) 12,16 (шс, 1 H).

Приклад А62

3-[[5-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]піридин-2-іл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[5-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]піридин-2-іл]карбоніл]аміно]пропаноат

До суміші 5-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]піридин-2-карбонової кислоти (247 мг), синтезованої в Прикладі А59(2), гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (149 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (149 мг), триетиламіну (270 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (186 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (274 мг, 88%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,35 (м, 8 H), 1,54 - 1,88 (м, 5 H), 2,06 - 2,18 (м, 1 H), 2,47 (с, 3 H), 2,58 (т, J=6,3 Гц, 2 H), 3,61 - 3,71 (м, 2 H), 4,13 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 4,48 - 4,60 (м, 2 H), 6,80 - 6,87 (м, 1 H), 7,22 - 7,30 (м, 1 H), 7,31 - 7,38 (м, 1 H), 7,64 (д, J=7,4 Гц, 1 H), 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 7,83 - 7,88 (м, 2 H), 8,07 (т, J=6,3 Гц, 1 H).

(2) 3-[[5-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]піридин-2-іл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

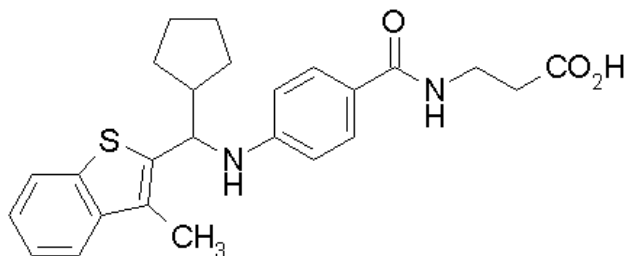
До суміші етил 3-[[5-[[циклогексил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]піридин-2-іл]карбоніл]аміно]пропаноату (274 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (235 мг, 91%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,36 (м, 5 H), 1,54 - 1,89 (м, 5 H), 2,06 - 2,18 (м, 1 H), 2,47 (с, 3 H), 2,64 (т, J=6,0 Гц, 2 H), 3,61 - 3,73 (м, 2 H), 4,56 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,84 (дд, J=8,5, 2,4

Гц, 1 Н), 7,22 - 7,31 (м, 1 Н), 7,31 - 7,40 (м, 1 Н), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 7,69 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 7,82 - 7,91 (м, 2 Н), 8,11 (т, J=6,0 Гц, 1 Н).

Приклад А63

3-[[4-[[циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1) циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метанон

10 До суміші 3-метил-1-бензотіофену (1,00 г), циклопентанкарбонілхлориду (903 мкл) і нітروметану (10 мл) додавали хлорид алюмінію (1,35 г) при 0 °С і суміш перемішували протягом 1,5 г. До гасіння реакції додавали воду і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на NH-сілікагелі (етилацетат) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,54 г, 93%), як блідо-коричнєве

масло.  
<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,60 - 1,84 (м, 4 Н), 1,92 - 2,03 (м, 4 Н), 2,78 (с, 3 Н), 3,48 - 3,60 (м, 1 Н), 7,40 - 7,52 (м, 2 Н), 7,81 - 7,91 (м, 2 Н).

(2) метил 4-[[циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]бензоат

20 До суміші циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метанону (1,54 г), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (1,05 г), триетиламіну (7,02 мл) і метилєнхлориду (30 мл) додавали хлорид титану (IV) (829 мкл) і суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 3 днів. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, метилєнхлорид упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (30 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (721 мкл) і ціаноборгідрид натрію (792 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До гасіння реакції

30 додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, органічний розчинник упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на сілікагелі (0 - 30% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,56 г, 65%) як оранжеву тверду речовину.

(3) 4-[[циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]бензойна кислота

40 До суміші метил 4-[[циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]бензоату (1,56 г), синтезованого вище, тетрагідрофурану (20 мл) і етанолу (20 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (20,0 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (40 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (20,0 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням і одержану блідо-коричнєву тверду речовину розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали

45 насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,42 г, 95%), як блідо-коричнєву тверду речовину.  
<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,30 - 1,44 (м, 1 Н), 1,45 - 1,82 (м, 6 Н), 1,90 - 2,05 (м, 1 Н), 2,27 - 2,45 (м, 1 Н), 2,50 (с, 3 Н), 4,63 (д, J=9,1 Гц, 1 Н), 6,52 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 7,22 - 7,29 (м, 1 Н), 7,31 - 7,38 (м, 1 Н), 7,61 - 7,66 (м, 1 Н), 7,67 - 7,71 (м, 1 Н), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

(4) етил

3-[[4-[[циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропаноат

До суміші 4-[[циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]бензойної кислоти (300 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (189 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (188 мг), триетиламіну (343 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (236 мг) і суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку

цільову сполуку (331 мг, 87%), як блідо-коричнєве масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,23 (т, J=7,1 Гц, 3 H), 1,30 - 1,45 (м, 1 H), 1,45 - 1,81 (м, 6 H), 1,90 - 2,07 (м, 1 H), 2,27 - 2,47 (м, 1 H), 2,50 (с, 3 H), 2,56 (т, J=5,8 Гц, 2 H), 3,59 - 3,68 (м, 2 H), 4,12 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 4,42 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 4,60 (дд, J=9,1, 5,7 Гц, 1 H), 6,48 - 6,60 (м, 3 H), 7,21 - 7,29 (м, 1 H), 7,30 - 7,37 (м, 1 H), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 7,61 - 7,65 (м, 1 H), 7,66 - 7,72 (м, 1 H).

(5) 3-[[[4-[[циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

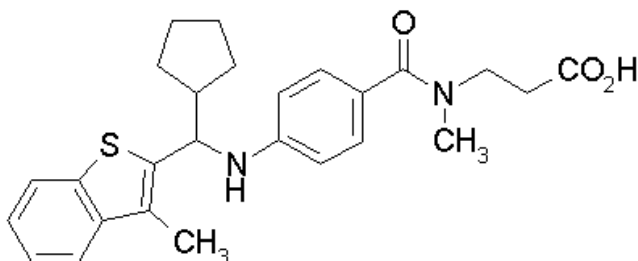
До суміші етил 3-[[[4-[[циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноату (331 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку

цільову сполуку (276 мг, 89%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,28 - 1,43 (м, 1 H), 1,44 - 1,80 (м, 6 H), 1,89 - 2,03 (м, 1 H), 2,25 - 2,43 (м, 1 H), 2,48 (с, 3 H), 2,56 (т, J=5,3 Гц, 2 H), 3,52 - 3,63 (м, 2 H), 4,58 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 6,45 - 6,60 (м, 3 H), 7,20 - 7,28 (м, 1 H), 7,29 - 7,37 (м, 1 H), 7,46 (д, J=8,3 Гц, 2 H), 7,62 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 7,68 (д, J=7,9 Гц, 1 H).

Приклад А64

3-[[[4-[[циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[[4-[[циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

До суміші 4-[[циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]бензойної кислоти (300 мг), синтезованої в Прикладі А63(3), етил 3-(метиламіно)пропаноату (161 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (188 мг), триетиламіну (343 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (236 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку

цільову сполуку (228 мг, 58%), як блідо-коричнєве масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,21 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 1,31 - 1,44 (м, 1 H), 1,45 - 1,83 (м, 6 H), 1,89 - 2,04 (м, 1 H), 2,28 - 2,43 (м, 1 H), 2,49 (с, 3 H), 2,59 (т, J=7,1 Гц, 2 H), 2,98 (с, 3 H), 3,68 (т, J=7,1 Гц, 2 H), 4,09 (к, J=7,2 Гц, 2 H), 4,27 - 4,33 (м, 1 H), 4,53 - 4,61 (м, 1 H), 6,51 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,17 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,22 - 7,29 (м, 1 H), 7,31 - 7,38 (м, 1 H), 7,61 - 7,66 (м, 1 H), 7,68 - 7,73 (м, 1 H).

(2) 3-[[[4-[[циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[[4-[[циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (228 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і концентрували при

5 пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (198 мг, 92%), як білу тверду речовину.

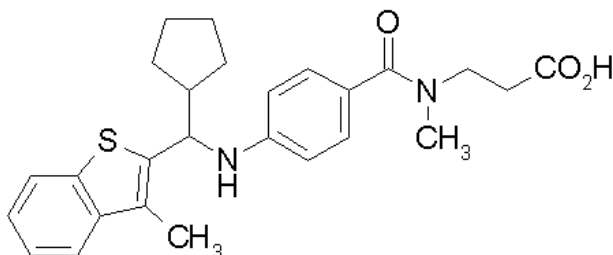
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,28 - 1,44 (м, 1 H), 1,44 - 1,79 (м, 6 H), 1,89 - 2,04 (м, 1 H), 2,26 - 2,43 (м, 1 H), 2,49 (с, 3 H), 2,62 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 2,98 (с, 3 H), 3,66 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 4,57

10 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 6,51 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,20 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,23 - 7,30 (м, 1 H), 7,31 - 7,38 (м, 1 H), 7,64 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 7,71 (д, J=7,5 Гц, 1 H).

Приклад A65

3-[[[4-[[циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

15



Етил

3-[[[4-[[циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (19,7 г), синтезований в Прикладі A64(1), розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/етанол (500/500), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: кімнатна температура). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має коротший час утримування за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, концентрували одержуючи аморфну форму (8,75 г, 99,9% ee).

20 До суміші одержаної аморфної форми, етанолу (100 мл) і тетрагідрофурану (100 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (30 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (200 мл), при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (30 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при

25 пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (7,54 г, 41%, 99,9% ee), як білу тверду речовину. Одержану тверду речовину перекристалізували з етанол/вода одержуючи безбарвні кристали.

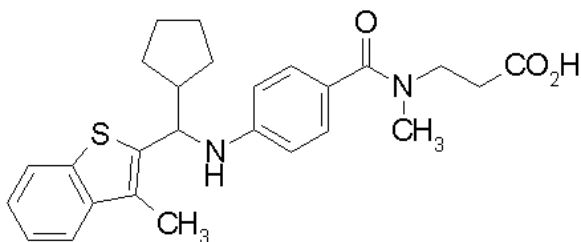
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,28 - 1,44 (м, 1 H), 1,44 - 1,79 (м, 6 H), 1,89 - 2,04 (м, 1 H), 2,26 - 2,43 (м, 1 H), 2,49 (с, 3 H), 2,62 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 2,98 (с, 3 H), 3,66 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 4,57

35 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 6,51 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,20 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,23 - 7,30 (м, 1 H), 7,31 - 7,38 (м, 1 H), 7,64 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 7,71 (д, J=7,5 Гц, 1 H).

Приклад A66

3-[[[4-[[циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

40



Етил

3-[[[4-[[циклопентил(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (19,7 г), синтезований в Прикладі A64(1), розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50

45

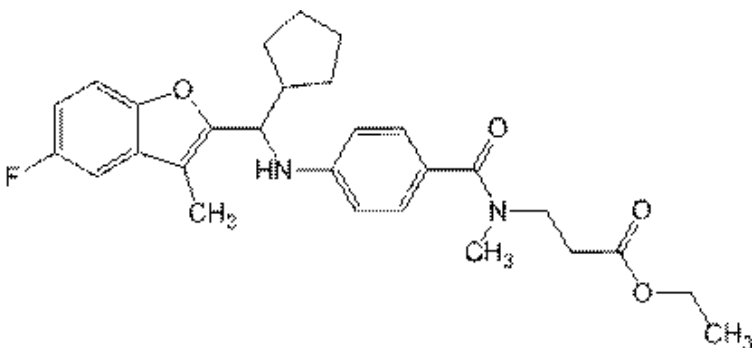
мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/етанол (500/500), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: кімнатна температура). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має довший час утримування за умов згаданої вище високоефективної хроматографії, концентрували одержуючи аморфну форму (8,95 г, 99,9% ee).

5 До суміші одержаної аморфної форми, етанолу (100 мл) і тетрагідрофурану (100 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (30 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (200 мл), при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (35 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при 10 пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (8,06 г, 43%, 99,9% ee), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,28 - 1,44 (м, 1 H), 1,44 - 1,79 (м, 6 H), 1,89 - 2,04 (м, 1 H), 2,26 - 2,43 (м, 1 H), 2,49 (с, 3 H), 2,62 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 2,98 (с, 3 H), 3,66 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 4,57 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 6,51 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,20 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,23 - 7,30 (м, 1 H), 7,31 - 7,38 (м, 1 H), 7,64 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 7,71 (д, J=7,5 Гц, 1 H).

Приклад A67

Етил 3-{[(4-{[циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат



(1) (2-ацетил-4-фторфенокси)оцтова кислота

Розчин 5'-фтор-2'-гідроксиацетофенону (25,0 г), метилбромацетату (27,2 г), карбонату калію (33,6 г) в N,N-диметилформаміді (250 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. Нерозчинний матеріал відфільтровували, до фільтрату додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи коричневе масло. До одержаного масла додавали тетрагідрофуран (300 мл), етанол (300 мл) і 1N водний розчин гідроксиду натрію (300 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник концентрували при пониженому тиску, додавали 1N хлорводневу кислоту (300 мл) і одержані кристали збирали фільтруванням. Кристали розчиняли в етилацетаті, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (23,7 г, 69%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,68 (с, 3 H), 4,75 (с, 2 H), 6,86 - 7,03 (м, 1 H), 7,13 - 7,30 (м, 1 H), 7,43 - 7,60 (м, 1 H).

(2) 5-фтор-3-метил-1-бензофуран

Суміш (2-ацетил-4-фторфенокси)оцтової кислоти (22,94 г), синтезованої вище, ацетату натрію (44,38 г) і оцтового ангідриду (200 мл) перемішували при 110 °С протягом 15 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (NH силікагель, гексан) одержуючи вказану в заголовку сполуку (14,73 г, 91%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,20 (с, 3 H), 6,91 - 7,03 (м, 1 H), 7,15 (дд, J=8,3, 2,7 Гц, 1 H), 7,35 (дд, J=8,7, 4,2 Гц, 1 H), 7,42 (с, 1 H).

(3) циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанон

До розчину 5-фтор-3-метил-1-бензофурану (2,0 г), синтезованого вище, цикlopentanкарбонілхлориду (1,94 г) в нітрометані (40 мл) додавали хлорид алюмінію (безводний) (2,66 г) при 0 °С і суміш перемішували протягом 3 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем і

сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 95:5, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,11 г, 64%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,67 - 2,09 (м, 8 H), 2,57 (с, 3 H), 3,64 - 3,91 (м, 1 H), 7,10 - 7,23 (м, 1 H), 7,25 - 7,31 (м, 1 H), 7,38 - 7,53 (м, 1 H).

(4) циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанол

Циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанол (27,15 г), синтезований вище, розчиняли в змішаному розчиннику метанол (40 мл)-тетрагідрофуран (240 мл), і при 0 °С додавали тетрагідроборат натрію (90%, 5,5 г). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували одержуючи вказану в заголовку сполуку (29,26 г, 100%), як жовте масло.

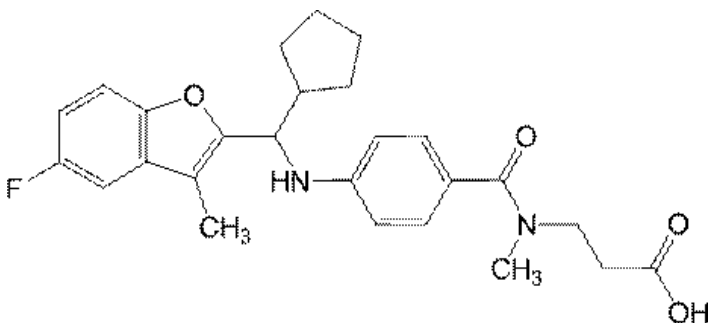
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,04 - 1,20 (м, 1 H), 1,42 - 1,77 (м, 6 H), 1,92 - 2,02 (м, 2 H), 2,21 (с, 3 H), 2,42 - 2,60 (м, 1 H), 4,56 (дд, J=9,3, 5,9 Гц, 1 H), 6,97 (тд, J=9,1, 2,7 Гц, 1 H), 7,11 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1 H), 7,33 (дд, J=8,9, 4,0 Гц, 1 H).

(5) етил 3-[[4-[[циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат

До розчину циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанолу (27,31 г) одержаного вище в тетрагідрофурані (200 мл) додавали тіонілхлорид (12,0 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До реакційної суміші додавали водний розчин гідрокарбонату натрію охолоджений льодом до 0 °С і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували, до одержаного залишку додавали етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (28,90 г), одержаний в Прикладі 2(2), йодид натрію (16,48 г), карбонат натрію (23,3 г) і N,N-диметилацетамід (200 мл) і суміш перемішували при 80 °С протягом 18 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 50:50, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (17,88 г, 34%), як жовту аморфну речовину.

Приклад А68

3-[[4-[[циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

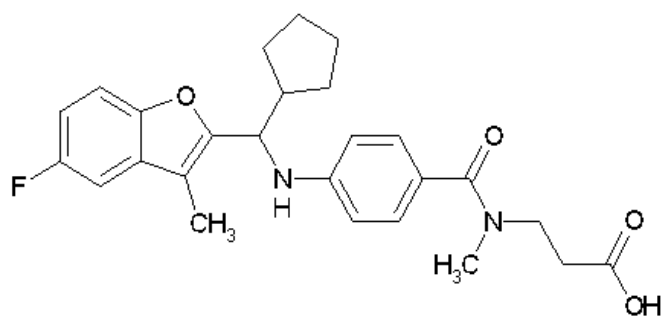


Етил 3-[[4-[[циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (460 мг), одержаний в Прикладі А67(5), розчиняли в етанолі (1,9 мл) і тетрагідрофурані (1,9 мл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,9 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Додавали воду (6 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою при охолодженні льодом і перемішували протягом 1 г. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (352 мг, 81%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,23 - 1,74 (м, 8 H), 1,90 - 2,08 (м, 1 H), 2,24 (с, 3 H), 2,47 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 2,60 - 2,70 (м, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,69 (т, J=6,6 Гц, 2 H), 4,36 (д, J=9,1 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,86 - 6,97 (м, 1 H), 7,07 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1 H), 7,18 - 7,31 (м, 3 H).

Приклад А69

3-[[4-[[циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



Етил

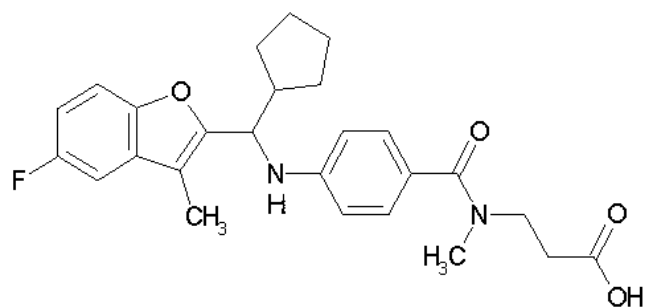
3-[[[4-[[циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-

іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (4,18 г), одержаний в Прикладі А67(5), розчиняли в гексан-етанол (1:1, об'ємне співвідношення), піддавали ВЕРХ використовуючи CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd.), і елюювали гексан-етанол (1:1, об'ємне співвідношення), як рухома фаза, при 30 °С і при швидкості потоку 60 мл/хв. Одержану фракцію, що містить оптично активну форму, яка має короткий час утримування, концентрували одержуючи аморфну форму (2,07 г, 99,9% еє). Одержану аморфну форми розчиняли в етанолі (9 мл) і тетрагідрофурані (9 мл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (8,6 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник упарювали при пониженому тиску, додавали воду (15 мл) і суміш при охолодженні льодом нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (8,6 мл) і перемішували протягом 1 г. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,81 г, 93%, 99,9% еє), як безбарвну аморфну форму. Одержану безбарвну аморфну речовину (150 мг) кристалізували з 2-пропанол/вода одержуючи безбарвні 2-пропанол-вмісні кристали (140 мг). Додавали ще безбарвну аморфну (773 мг) речовину одержану вище і кристалізували з етанол/вода одержуючи етанол-вмісні кристали (756 мг). Етанол-вмісні кристали (756 мг) перекристалізували з діетилового етеру одержуючи безбарвні кристали (553 мг) вільні від розчинника.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,15 - 1,72 (м, 7 H), 1,86 - 2,09 (м, 1 H), 2,24 (с, 3 H), 2,40 - 2,53 (м, 1 H), 2,62 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 3,00 (с, 3 H), 3,68 (т, J=6,6 Гц, 2 H), 4,36 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 6,54 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,91 (тд, J=8,9, 2,6 Гц, 1 H), 7,06 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1 H), 7,19 - 7,30 (м, 3 H).

Приклад А70

3-[[[4-[[циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



Етил

3-[[[4-[[циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-

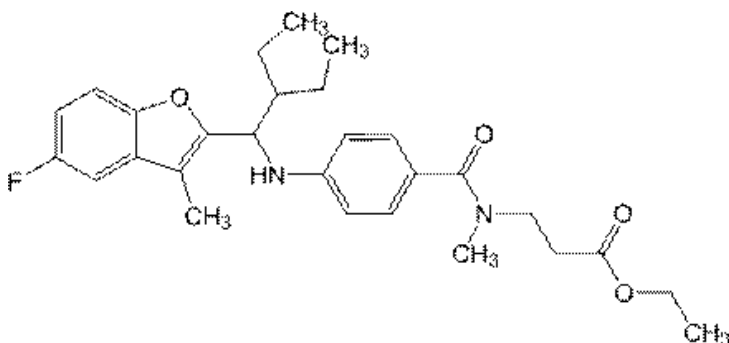
іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (4,18 г), одержаний в Прикладі А67(5), розчиняли в гексан-етанол (1:1, об'ємне співвідношення), піддавали ВЕРХ використовуючи CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd.), і елюювали гексан-етанол (1:1, об'ємне співвідношення), як рухома фаза, при 30 °С і при швидкості потоку 60 мл/хв. Одержану фракцію, що містить оптично активну форму, яка має довший час утримування, концентрували одержуючи аморфну форму (2,04 г, 99,9% еє). Одержану аморфну форму (2,04 г) розчиняли в етанолі (9 мл) і тетрагідрофурані (9 мл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (8,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник упарювали при пониженому тиску, додавали воду (15 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (8,5 мл) при охолодженні льодом і

перемішували протягом 1 г. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,88 г, 98%, 99,9% ee), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,23 - 1,75 (м, 7 H), 1,86 - 2,03 (м, 1 H), 2,25 (с, 3 H), 2,39 - 2,54 (м, 1 H), 2,63 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,69 (т, J=6,6 Гц, 2 H), 4,36 (д, J=9,1 Гц, 1 H), 4,48 (ш с, 1 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,92 (тд, J=8,9, 2,7 Гц, 1 H), 7,07 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1 H), 7,16 - 7,32 (м, 3 H).

Приклад А71

етил 3-[[4-[[2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат



(1) 2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутан-1-он

До розчину 5-фтор-3-метил-1-бензофурану (12,0 г), синтезованого в Прикладі А67(2), 2-етилбутирилхлориду (9,58 г) в нітрометані (240 мл) додавали хлорид алюмінію (безводний) (12,94 г) при 0 °С і суміш перемішували протягом 1,5 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 90:10, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (15,02 г, 93%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (т, J=7,6 Гц, 6 H), 1,59 - 1,67 (м, 2 H), 1,75 - 1,91 (м, 2 H), 2,58 (с, 3 H), 3,26 - 3,42 (м, 1 H), 7,11 - 7,35 (м, 2 H), 7,40 - 7,55 (м, 1 H).

(2) 2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутан-1-ол

2-Етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутан-1-он (15,0 г), синтезований вище, розчиняли в змішаному розчиннику метанол (50 мл)-тетрагідрофуран (250 мл), і при 0 °С додавали тетрагідроборат натрію (90%, 5,1 г). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1,5 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували одержуючи вказану в заголовку сполуку (16,17 г, 100%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,75 - 0,86 (м, 3 H), 0,95 (т, J=7,6 Гц, 3 H), 1,10 - 1,35 (м, 2 H), 1,66 - 1,94 (м, 3 H), 2,21 (с, 3 H), 4,66 - 4,81 (м, 1 H), 6,90 - 7,02 (м, 1 H), 7,11 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1 H), 7,30 - 7,40 (м, 1 H).

(3) метил 4-[[2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно}бензоат

До розчину 2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутан-1-олу (1,00 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані (10 мл) додавали тіонілхлорид (320 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 г. Реакційну суміш виливали у охолоджений льодом насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи жовте масло (1,11 г). Розчин цього жовтого масла (1,11 г), метил 4-амінобензоату (638 мг), йодиду натрію (1,20 г) і карбонату натрію (852 мг) в N,N-диметилформаміді (10 мл) перемішували при 100 °С протягом 20 г. До гасіння реакції додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат 90:10, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (790 мг, 52%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 (т, J=7,5 Гц, 6 H), 1,62 - 1,73 (м, 2 H), 1,84 - 1,94 (м, 2 H), 2,23 (с, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 4,46 - 4,52 (м, 1 H), 4,56 - 4,65 (м, 1 H), 4,68 - 4,76 (м, 1 H), 6,54 - 6,61 (м, 2 H), 6,85 - 7,00 (м, 1 H), 7,04 - 7,15 (м, 1 H), 7,29 - 7,37 (м, 1 H), 7,80 (д, J=9,0 Гц, 2 H).

(4) 4-[[2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно}бензойна кислота

До суміші метил 4-[[2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]бензоату (709 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (6 мл) і етанолу (6 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,7 мл) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 14 г. Додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (4,0 мл) і суміш ще перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 2 г. До суміші додавали 8N водний розчин гідроксиду натрію (2,0 мл) і етанол (2 мл) і суміш ще перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, додавали 8N водний розчин гідроксиду натрію (4,0 мл), етанол (4 мл) і тетрагідрофуран (4 мл) і суміш ще перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 70:30, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (412 мг, 61%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,80 - 1,02 (м, 6 H), 1,32 - 1,72 (м, 4 H), 1,83 - 1,97 (м, 1 H), 2,23 (с, 3 H), 4,51 - 4,71 (м, 2 H), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,87 - 6,98 (м, 1 H), 7,07 (дд, J=8,3, 2,7 Гц, 1 H), 7,27 - 7,35 (м, 1 H), 7,86 (д, J=8,7 Гц, 2 H).

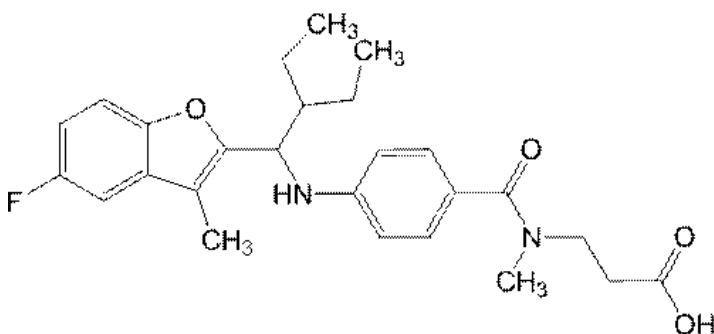
(5) етил 3-[[4-[[2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

Суміш 4-[[2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]бензойної кислоти (10,77 г), синтезованої вище, етил 3-(метиламіно)пропаноату (4,59 г), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (5,34 г), триетиламіну (3,53 г), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлориду (6,69 г) і N,N-диметилформаміду (100 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 14 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 0:100, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (9,83 г, 70%), як жовту аморфну речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,80 - 0,88 (м, 3 H), 0,95 (т, J=7,3 Гц, 3 H), 1,19 - 1,25 (м, 5 H), 1,33 - 1,54 (м, 2 H), 1,87 (дт, J=7,3, 4,9 Гц, 1 H), 2,22 (с, 3 H), 2,61 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,70 (т, J=7,2 Гц, 2 H), 4,11 (к, J=6,9 Гц, 2 H), 4,28 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 4,56 (т, J=8,3 Гц, 1 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,92 (тд, J=9,0, 2,6 Гц, 1 H), 7,06 (дд, J=8,3, 2,6 Гц, 1 H), 7,22 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,25 - 7,31 (м, 1 H).

Приклад A72

3-[[4-[[2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

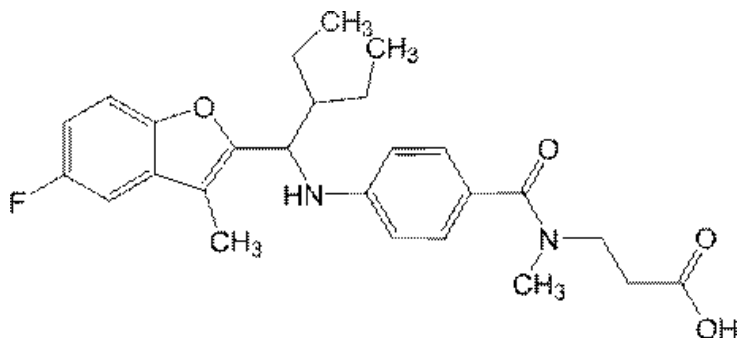


До суміші етил 3-[[4-[[2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (132 мг), одержаного в Прикладі A71(5), в тетрагідрофурані (1 мл) і етанолі (1 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,54 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок розчиняли у воді (4 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневою кислотою (0,54 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г і одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку сполуку (103 мг, 70%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,79 - 1,01 (м, 6 H), 1,12 - 1,90 (м, 6 H), 2,21 (с, 3 H), 2,58 - 2,69 (м, 2 H), 3,00 (с, 3 H), 3,66 (д, 2 H), 4,56 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=8,3 Гц, 2 H), 6,92 (тд, J=8,9, 2,7 Гц, 1 H), 7,06 (дд, J=8,3, 2,7 Гц, 1 H), 7,19 - 7,36 (м, 3 H).

## Приклад А73

3-[[[4-[[2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



5

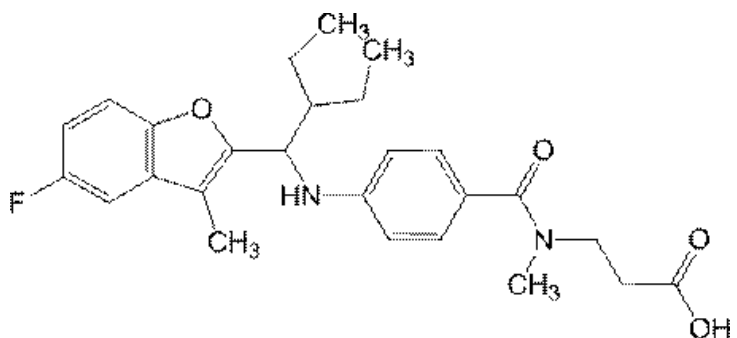
## Етил

3-[[[4-[[2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (9,18 г), одержаний в Прикладі А71(5), розчиняли в гексан-етанол (1:1, об'ємне співвідношення), піддавали ВЕРХ використовуючи CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd.), і елюювали гексан-етанол (1:1, об'ємне співвідношення), як рухома фаза, при кімнатній температурі і при швидкості потоку 60 мл/хв. Одержану фракцію, що містить оптично активну форму, яка має коротший час утримування, концентрували одержуючи аморфну форму (4,56 г, 99,9% еє). Одержану аморфну форму (4,56 г) розчиняли в етанолі (19 мл) і тетрагідрофурані (19 мл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (18,6 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Додавали воду (30 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (18,6 мл) при охолодженні льодом і перемішували 20 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,63 г, 86%, 99,9% еє), як безбарвну аморфну форму. Одержану безбарвну аморфну форму (1,0 г) кристалізували з 2-пропанол/вода одержуючи безбарвні кристали (927 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 (т, J=7,3 Гц, 3 Н), 0,94 (т, J=7,5 Гц, 3 Н), 1,11 - 1,72 (м, 4 Н), 1,77 - 1,92 (м, 1 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,65 (т, J=6,6 Гц, 2 Н), 3,02 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=6,8 Гц, 2 Н), 4,56 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,92 (тд, J=9,0, 2,6 Гц, 1 Н), 7,06 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1 Н), 7,18 - 7,39 (м, 3 Н).

## Приклад А74

3-[[[4-[[2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



30

## Етил

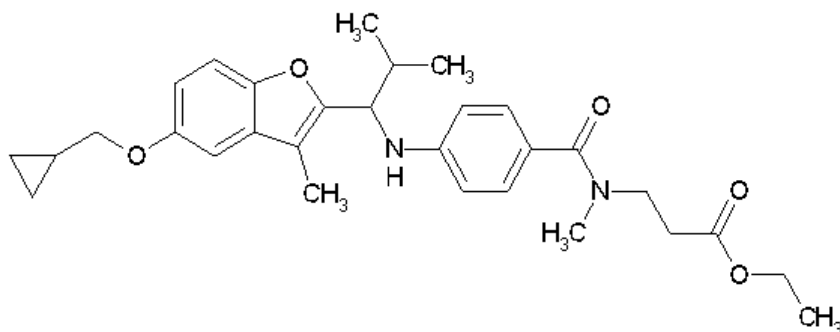
3-[[[4-[[2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (9,18 г), одержаний в Прикладі А71(5), розчиняли в гексан-етанол (1:1, об'ємне співвідношення), піддавали ВЕРХ використовуючи CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd.), і елюювали гексан-етанол (1:1, об'ємне співвідношення), як рухома фаза, при кімнатній температурі і при швидкості потоку 60 мл/хв. Одержану фракцію, що містить оптично активну форму, яка має довший час утримування концентрували одержуючи аморфну форму (4,67 г, 99,9% еє). Одержану аморфну форму (4,67 г) розчиняли в етанолі (20 мл) і тетрагідрофурані (20 мл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (19,4 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Додавали

воду (30 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою при охолодженні льодом і перемішували 20 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,21 г, 96%, 99,9% ee).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,80 - 0,89 (м, 3 Н), 0,94 (т, J=7,5 Гц, 3 Н), 1,16 - 1,71 (м, 4 Н), 1,74 - 1,91 (м, 1 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,62 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,61 - 3,76 (м, 2 Н), 4,56 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,92 (тд, J=9,0, 2,6 Гц, 1 Н), 7,06 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1 Н), 7,16 - 7,31 (м, 3 Н).

Приклад А75

етил 3-[[4-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат



(1) 1-бром-3-метилбутан-2-он

До розчину 3-метил-2-бутанону (43,0 г) в метанолі (300 мл) по краплям протягом 20 хв додавали бром (80 г) при охолодженні на бані з льодом. Баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хв. До реакційної суміші додавали воду (450 мл) і суміш перемішували протягом 20 хв. Реакційну суміш двічі екстрагували діетиловим етером (500 мл). Екстракт промивали водою (400 мл), 10% водним розчином карбонату калію (400 мл) і насиченим розсолон (200 мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (55,9 г), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,17 (д, J=6,8 Гц, 6 Н), 2,88 - 3,05 (м, 1 Н), 3,98 (с, 2 Н).

(2) 1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-он

Розчин 2',5'-дигідроксиацетофенону (25,0 г), бромметилциклопропану (24,43 г), карбонату калію (27,2 г) в ацетонітрилі (400 мл) перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 2,5 г. До суміші додавали бромметилциклопропан (4,4 г)

і суміш ще перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 14 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 10:90, о/о) одержуючи 1-[5-(циклопропілметокси)-2-гідроксифеніл]етанон (35,5 г), як жовте масло з чистотою 70%. Розчин одержаного 1-[5-(циклопропілметокси)-2-гідроксифеніл]етанону (35,5 г), 1-бром-3-метилбутан-2-ону (35,5 г), синтезованого вище, і карбонату калію (66,3 г) в N,N-диметилформаміді (350 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. До одержаного залишку додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (22,5 мл) і N,N-диметилформамід (300 мл) і суміш перемішували при 100 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 1N хлорводневу кислоту (300 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 90:10, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (19,91 г, 45%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,29 - 0,50 (м, 2 Н), 0,61 - 0,73 (м, 2 Н), 1,01 - 1,46 (м, 7 Н), 2,57 (с, 3 Н), 3,44 - 3,68 (м, 1 Н), 3,86 (д, J=7,2 Гц, 2 Н), 7,00 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 7,11 (дд, J=9,0, 2,6 Гц, 1 Н), 7,39 (д, J=9,0 Гц, 1 Н).

(3) 1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-ол

1-[5-(Циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-он (19,91 г), синтезований вище, розчиняли в змішаному розчиннику метанол (40 мл)-тетрагідрофуран (200 мл) і при 0 °C додавали тетрагідроборат натрію (90%, 5,53 г). Реакційну суміш перемішували

при 0 °С протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували одержуючи вказану в заголовку сполуку (22,74 г, 100%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,32 - 0,42 (м, 2 Н), 0,60 - 0,71 (м, 2 Н), 0,81 (д, 3 Н), 1,12 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,26 - 1,36 (м, 1 Н), 1,99 (д, J=6,0 Гц, 1 Н), 2,17 - 2,28 (м, 4 Н), 3,84 (д, 2 Н), 4,45 (дд, J=8,3, 6,4 Гц, 1 Н), 6,84 - 6,96 (м, 2 Н), 7,29 (д, J=8,7 Гц, 1 Н).

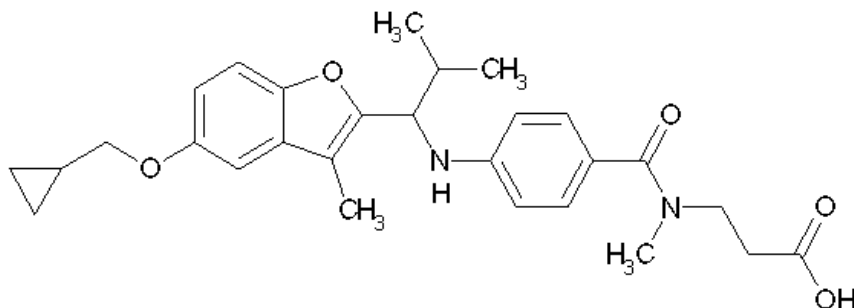
(4) етил 3-[[4-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

До розчину 1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-олу (22,74 г) одержаного вище в тетрагідрофурані (200 мл) додавали тіонілхлорид (6,4 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. До реакційної суміші додавали охолоджений льодом до 0 °С водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували, до одержаного залишку додавали етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (19,2 г), одержаний в Прикладі 2(2), йодид натрію (21,9 г), карбонат натрію (15,4 г) і N,N-диметилацетамід (200 мл) і суміш перемішували при 80 °С протягом 1,5 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 50:50, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (18,34 г, 50%), як жовту аморфну речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,29 - 0,40 (м, 2 Н), 0,58 - 0,70 (м, 2 Н), 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,19 - 1,33 (м, 4 Н), 2,17 - 2,28 (м, 4 Н), 2,61 (т, J=6,8 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 3,82 (д, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,05 - 4,16 (м, 2 Н), 4,27 - 4,38 (м, 2 Н), 6,57 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 6,78 - 6,91 (м, 2 Н), 7,17 - 7,25 (м, 3 Н).

Приклад А76

3-[[4-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

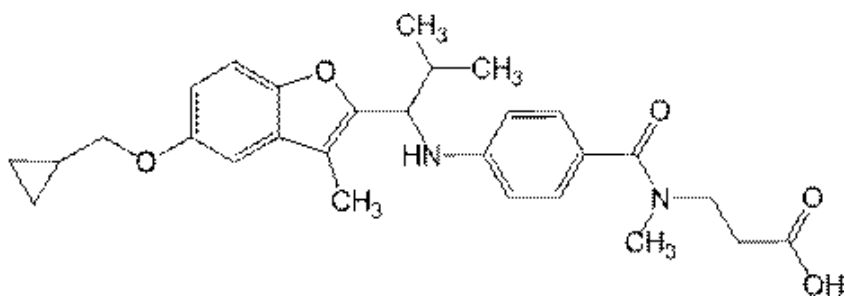


До суміші етил 3-[[4-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (667 мг), одержаного в Прикладі А75(4), в тетрагідрофурані (3 мл) і етанолі (3 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,6 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, залишок розчиняли у воді (4 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,6 мл). Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв і одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку сполуку (509 мг, 81%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,28 - 0,40 (м, 2 Н), 0,58 - 0,71 (м, 2 Н), 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,23 - 1,34 (м, 1 Н), 2,17 - 2,28 (м, 4 Н), 2,64 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,02 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,82 (д, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,31 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,78 - 6,91 (м, 2 Н), 7,19 - 7,25 (м, 3 Н).

Приклад А77

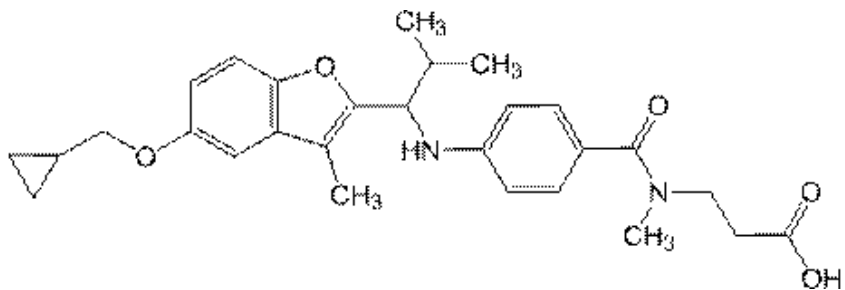
3-[[4-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



Етил 3-[[4-((1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (18,23 г), одержаний в Прикладі А75(4), розчиняли в гексан-етанол (1:1, об'ємне співвідношення), піддавали ВЕРХ використовуючи CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd.), і елюювали гексан-етанол (1:1 - 1:4, об'ємне співвідношення), як рухома фаза, при кімнатній температурі і при швидкості потоку 60 - 50 мл/хв. Одержану фракцію, що містить оптично активну форму, яка має коротший час утримування концентрували одержуючи аморфну форму (9,08 г, 99,9% ee). Одержану аморфну форму (4,72 г) розчиняли в етанолі (19 мл) і тетрагідрофурані (19 мл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (18,6 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Додавали воду (40 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (18,6 мл) при охолодженні льодом і перемішували 20 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,27 г, 96%, 99,9% ee), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,31 - 0,38 (м, 2 Н), 0,58 - 0,68 (м, 2 Н), 0,90 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,12 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,28 (с, 1 Н), 2,17 - 2,29 (м, 4 Н), 2,63 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,82 (д, J=6,8 Гц, 2 Н), 4,31 (д, J=7,5 Гц, 1 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,78 - 6,89 (м, 2 Н), 7,19 - 7,27 (м, 3 Н).

Приклад А78  
3-[[4-((1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

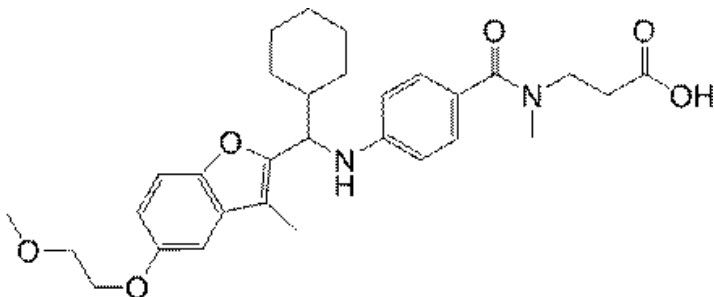


Етил 3-[[4-((1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (18,23 г), одержаний в Прикладі А75(4), розчиняли в гексан-етанол (1:1, об'ємне співвідношення), піддавали ВЕРХ використовуючи CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd.), і елюювали гексан-етанол (1:1 - 1:4, об'ємне співвідношення), як рухома фаза, при кімнатній температурі і при швидкості потоку 60 - 50 мл/хв. Одержану фракцію, що містить оптично активну форму, яка має довший час утримування, концентрували одержуючи аморфну форму (9,08 г, 99,9% ee). Одержану аморфну форму (4,73 г) розчиняли в етанолі (19 мл) і тетрагідрофурані (19 мл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (18,7 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв. Розчинник упарювали при пониженому тиску. Додавали воду (40 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (18,7 мл) при охолодженні льодом і перемішували 30 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (4,02 г, 90%, 98,8% ee), як безбарвну аморфну форму. Одержану безбарвну аморфну форму (500 мг) розчиняли в етилацетаті і суміш промивали водою і насиченим розсолом. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували одержуючи безбарвну аморфну речовину. Одержану безбарвну аморфну форму кристалізували з етилацетат/гексан одержуючи безбарвні кристали (401 мг). Додавали ще аморфний продукт (60 мг) одержаний роздільною кристалізацією з діетиловий етер/гексан одержуючи безбарвні кристали (45 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,27 - 0,42 (м, 2 Н), 0,56 - 0,66 (м, 2 Н), 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,28 (с, 1 Н), 2,18 - 2,28 (м, 4 Н), 2,66 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,03 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=6,6 Гц, 2 Н), 3,82 (д, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,31 (д, J=7,5 Гц, 1 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,73 - 6,89 (м, 2 Н), 7,19 - 7,25 (м, 3 Н).

#### 5 Приклад А79

3-[[4-((циклогексил[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



#### 10 (1) 1-[2-гідрокси-5-(2-метоксиетокси)феніл]етанон

До розчину (250 мл) 1-(2,5-дигідроксифеніл)етанону (11,0 г) в ацетонітрилі при кімнатній температурі додавали 2-метоксиетилбромід (19,6 мл) і карбонат калію (12,0 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 15 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:10, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (7,6 г, 50%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,61 (с, 3 Н), 3,46 (с, 3 Н), 3,66 - 4,21 (м, 4 Н), 6,92 (д, J=9,0 Гц, 1 Н), 7,15 (д, J=9,0 Гц, 1 Н), 7,22 - 7,26 (м, 1 Н), 11,84 (с, 1 Н).

#### (2) циклогексил[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метанон

1-[2-Гідрокси-5-(2-метоксиетокси)феніл]етанон (7,0 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в N,N-диметилформаміді (140 мл). До реакційної суміші при кімнатній температурі додавали карбонат калію (13,8 г) і 2-бром-1-циклогексилетанон (8,9 г), синтезований в Прикладі А51(1) і суміш перемішували протягом 15 г. Реакційну суміш фільтрували через целіт, додавали воду (200 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером (100 мл×2). Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилформаміді (100 мл), при кімнатній температурі додавали DBU (5,3 мл) і суміш перемішували при 100 °С протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, додавали 1N хлорводневу кислоту (100 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером (100 мл×2). Екстракт промивали водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:20, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (10,3 г, 98%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,32 - 2,00 (м, 11 Н), 2,56 (с, 3 Н), 3,30 (д, J=3,4 Гц, 1 Н), 3,48 (с, 3 Н), 3,75 - 3,85 (м, 2 Н), 4,15 - 4,25 (м, 2 Н), 7,04 (д, J=2,5 Гц, 1 Н), 7,13 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1 Н), 7,40 (д, J=8,9 Гц, 1 Н).

#### (3) циклогексил[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метанол

Циклогексил[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метанон (10,3 г) синтезований в згаданому вище (2), розчиняли в змішаному розчиннику тетрагідрофуран (180 мл) і метанол (20 мл). Реакційну суміш охолоджували льодом, додавали боргідрид натрію (90%, 2,7 г) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Реакційну суміш знову охолоджували льодом, обережно додавали воду (10 мл) і 1N хлорводневу кислоту (100 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (10,3 г) вказану в заголовку цільову сполуку як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,15 - 2,02 (м, 11 Н), 2,56 (с, 3 Н), 3,48 (с, 3 Н), 3,73 - 3,87 (м, 2 Н), 4,14 - 4,26 (м, 2 Н), 4,44 - 4,46 (м, 1 Н), 7,04 (д, J=2,6 Гц, 1 Н), 7,13 (дд, J=9,0, 2,6 Гц, 1 Н), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1 Н).

(4) етил 3-[[4-({циклогексил[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

До розчину (200 мл) циклогексил[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метанолу (10,3 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (4,7 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв і охолоджували льодом, і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (100 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (150 мл), додавали йодид натрію (8,0 г), карбонат натрію (5,3 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (8,9 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 80 °C протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (8,5 г, 43%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 2,14 (м, 14 H), 2,21 (с, 3 H), 2,61 (т, J=6,8 Гц, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,46 (с, 3 H), 3,60 - 3,81 (м, 4 H), 4,01 - 4,21 (м, 4 H), 4,27 - 4,46 (м, 2 H), 6,56 (д, J=8,3 Гц, 2 H), 6,76 - 6,95 (м, 2 H), 7,14 - 7,25 (м, 3 H).

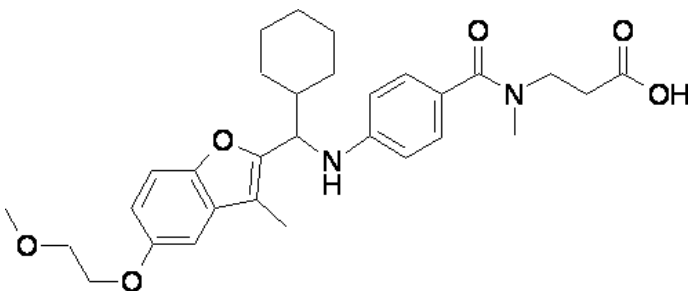
(5) 3-[[4-({циклогексил[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

Етил 3-[[4-({циклогексил[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (5,4 г) синтезований в згаданому вище (4), розчиняли в етанолі (150 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (15 мл) і суміш перемішували при 50 °C протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (20 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,0 г, 59%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 2,14 (м, 12 H), 2,21 (с, 3 H), 2,66 (т, J=6,1 Гц, 2 H), 3,03 (с, 3 H), 3,46 (с, 3 H), 3,60 - 3,81 (м, 4 H), 4,01 - 4,21 (м, 4 H), 4,35 (д, J=7,8 Гц, 2 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,76 - 6,95 (м, 2 H), 7,14 - 7,25 (м, 3 H).

Приклад A80

3-[[4-({циклогексил[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



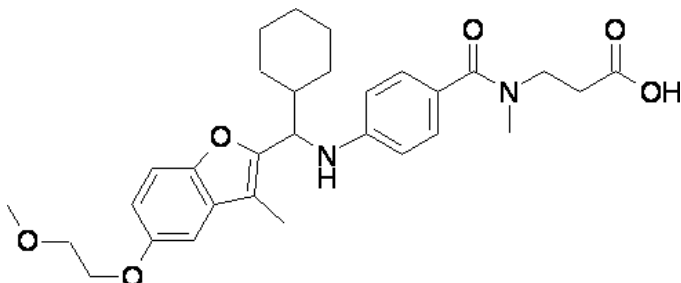
3-[[4-({циклогексил[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

3-[[4-({циклогексил[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанову кислоту (3,0 г), синтезовану в Прикладі A79(5), розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (5 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/2-пропанол/трифтороцтова кислота (500/500/1), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: 30 °C). До фракції, що містить оптично активну форму, яка має коротший час утримування за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, додавали триетиламін (10 мл) і суміш концентрували одержуючи триетиламінову сіль (3,7 г) вказаної в заголовку цільової сполуки. До неї додавали 1N хлорводневу кислоту (30 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали водою і насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,49 г, 99,9% ee), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 2,14 (м, 12 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,66 (т, J=6,1 Гц, 2 Н), 3,03 (с, 3 Н), 3,46 (с, 3 Н), 3,60 - 3,81 (м, 4 Н), 4,01 - 4,21 (м, 4 Н), 4,35 (д, J=7,8 Гц, 2 Н), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,76 - 6,95 (м, 2 Н), 7,14 - 7,25 (м, 3 Н).

Приклад А81

- 5 3-[[[4-({циклогексил[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



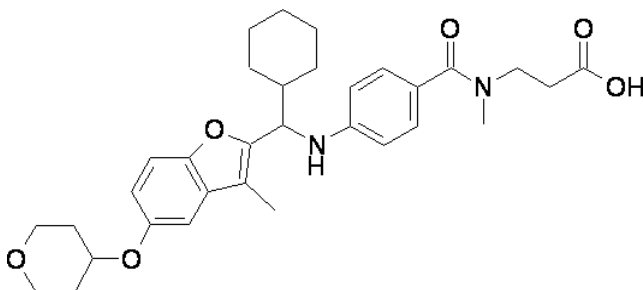
- 10 (1) 3-[[[4-({циклогексил[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

- 3-[[[4-({циклогексил[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанову кислоту (3,0 г), синтезовану в Прикладі А79(5), розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/2-пропанол/трифтороцтова кислота (500/500/1), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: 30 °С). До фракції, що містить оптично активну форму, яка має довший час утримування за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, додавали триетиламін (30 мл) і суміш концентрували одержуючи триетиламінову сіль (9,2 г) вказаної в заголовку цільової сполуки. До неї додавали 1N хлорводневу кислоту (30 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали водою і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,50 г, 99,9% ee), як білу тверду речовину.

- 25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 2,14 (м, 12 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,66 (т, J=6,1 Гц, 2 Н), 3,03 (с, 3 Н), 3,46 (с, 3 Н), 3,60 - 3,81 (м, 4 Н), 4,01 - 4,21 (м, 4 Н), 4,35 (д, J=7,8 Гц, 2 Н), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,76 - 6,95 (м, 2 Н), 7,14 - 7,25 (м, 3 Н).

Приклад А82

- 30 3-[[[4-({циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) 1-[5-(бензилокси)-2-гідроксифеніл]етанон

- 35 До розчину (400 мл) 1-(2,5-дигідроксифеніл)етанону (25,0 г) в ацетонітрилі при кімнатній температурі додавали бензилбромід (19,6 мл) і карбонат калію (25,0 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи тверду речовину. Одержану тверду речовину промивали етанол-ізопропіловий етер одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (31,0 г, 80%) як жовто-зелену тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,58 (с, 3 Н), 5,05 (с, 2 Н), 7,11 - 7,53 (м, 8 Н), 11,85 (с, 1 Н).

(2) [5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метанон

До розчину (500 мл) 1-[5-(бензилокси)-2-гідроксифеніл]етанону (29,5 г), синтезованого в згаданому вище (1), в N,N-диметилформаміді при кімнатній температурі додавали карбонат калію (41,4 г) і 2-бром-1-циклогексилетанон (25,0 г), синтезований в Прикладі А51(1), і суміш перемішували при 60 °С протягом 15 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, фільтрували через целіт. До фільтрату додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи тверду речовину. Одержану тверду речовину промивали етанол-ізопропіловий етер одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (18,0 г, 43%), як біло-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,17 - 2,10 (м, 10 H), 2,56 (с, 3 H), 3,17 - 3,43 (м, 1 H), 5,12 (с, 2 H), 7,04 - 7,21 (м, 2 H), 7,30 - 7,51 (м, 6 H).

(3) циклогексил(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанон

[5-(Бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метанон (7,3 г) синтезований в згаданому вище (2), розчиняли в етанолі (150 мл) і тетрагідрофурані (30 мл) і при кімнатній температурі додавали комплекс паладій вугілля-етилендіамін (1,0 г). Реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 3 г в атмосфері водню (1 атм), залишали охолоджуватись до кімнатної температури і каталізатор фільтрували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (5,2 г, кількісно) вказану в заголовку цільову сполуку як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,21 - 2,03 (м, 10 H), 2,54 (с, 3 H), 3,22 - 3,38 (м, 1 H), 4,78 (ш с, 1 H), 6,96 - 7,05 (м, 2 H), 7,38 (д, J=9,5 Гц, 1 H).

(4) циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метанон

Циклогексил(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанон (5,2 г), синтезований в згаданому вище (3), розчиняли в диметилформаміді (100 мл) і до суміші додавали при кімнатній температурі фосфат калію (7,4 г) і тетрагідро-2H-піран-4-іл 4-метилбензолсульфонат (9,0 г), синтезований за способом EP-A-1367058, і суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, додавали воду (150 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером (100 мл×2). Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:10, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (7,1 г, 99%), як біло-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,35 - 2,10 (м, 14 H), 2,56 (с, 3 H), 3,24 - 3,38 (м, 1 H), 3,50 - 3,65 (м, 2 H), 3,95 - 4,07 (м, 2 H), 4,50 (тт, J=7,8, 3,9 Гц, 1 H), 7,04 - 7,16 (м, 2 H), 7,42 (д, J=8,7 Гц, 1 H).

(5) циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метанол

Циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метанон (7,1 г) синтезований в згаданому вище (4), розчиняли в тетрагідрофурані (200 мл) і метанолі (20 мл) і при охолодженні льодом додавали боргідрід натрію (90%, 1,6 г). Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Реакційну суміш знову охолоджували льодом, обережно додавали воду (10 мл) і 1N хлорводневу кислоту (100 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (6,7 г, 98%) вказану в заголовку цільову сполуку як біло-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,82 - 2,14 (м, 15 H), 2,18 (с, 3 H), 3,57 (ддд, J=11,6, 8,4, 3,4 Гц, 2 H), 3,93 - 4,06 (м, 2 H), 4,36 - 4,59 (м, 2 H), 6,89 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1 H), 6,97 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 7,31 (д, J=8,7 Гц, 1 H).

(6) етил 3-[[4-({циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

Циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метанол (6,7 г) синтезований в згаданому вище (5), розчиняли в тетрагідрофурані (120 мл), і при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (2,6 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (100 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (100 мл) додавали йодид натрію (5,3 г), карбонат натрію (3,5 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (4,9 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 80 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1,

об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (6,1 г, 54%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 2,10 (м, 18 H), 2,21 (с, 3 H), 2,61 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,55 (ddd, J=11,7, 8,5, 3,2 Гц, 2 H), 3,70 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 3,90 - 4,05 (м, 2 H), 4,27 - 4,52 (м, 4 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,77 - 6,96 (м, 2 H), 7,15 - 7,25 (м, 3 H).

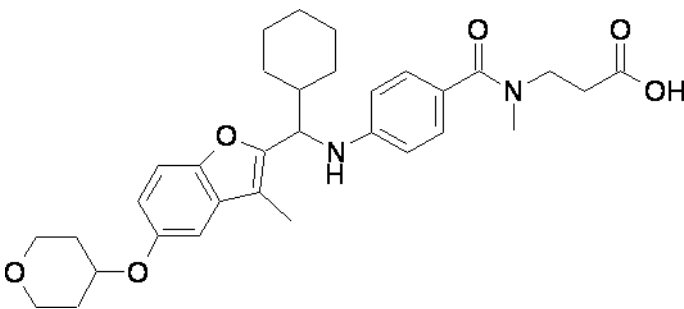
(7) 3-[[4-(циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно]феніл]карбоніл(метил)аміно]пропанова кислота

Етил 3-[[4-(циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно]феніл]карбоніл(метил)аміно]пропаноат (0,6 г) синтезований в згаданому вище (6) розчиняли в етанолі (20 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (3 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (3 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з ацетону одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,5 г, 77%) як безбарвні кристали.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 - 2,14 (м, 15 H), 2,21 (с, 3 H), 2,67 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 3,03 (с, 3 H), 3,56 (ddd, J=11,6, 8,4, 3,0 Гц, 2 H), 3,69 (т, J=6,6 Гц, 2 H), 3,88 - 4,08 (м, 2 H), 4,27 - 4,53 (м, 2 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,78 - 6,99 (м, 2 H), 7,17 - 7,26 (м, 3 H).

Приклад A83

3-[[4-(циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно]феніл]карбоніл(метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[4-(циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно]феніл]карбоніл(метил)аміно]пропаноат

Етил 3-[[4-(циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно]феніл]карбоніл(метил)аміно]пропаноат (4,0 г), синтезований в Прикладі A82(6), розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/етанол (200/800), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: 30 °С). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має коротший час утримання за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, концентрували одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,8 г, 99,9% ee).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 2,10 (м, 18 H), 2,21 (с, 3 H), 2,61 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,55 (ddd, J=11,7, 8,5, 3,2 Гц, 2 H), 3,70 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 3,90 - 4,05 (м, 2 H), 4,27 - 4,52 (м, 4 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,77 - 6,96 (м, 2 H), 7,15 - 7,25 (м, 3 H).

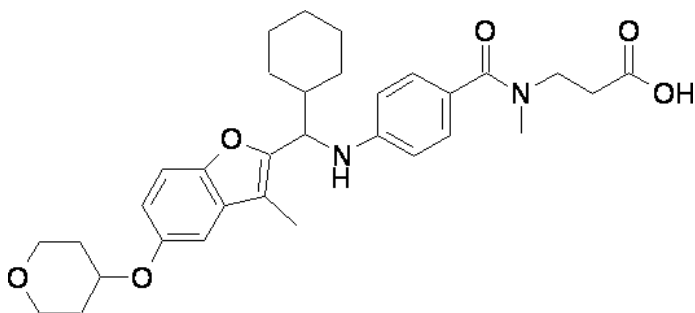
(2) 3-[[4-(циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно]феніл]карбоніл(метил)аміно]пропанова кислота

Етил 3-[[4-(циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно]феніл]карбоніл(метил)аміно]пропаноат (1,8 г), оптично розділений в згаданому вище (1), розчиняли в етанолі (20 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (5 мл) і суміш перемішували при 50 °С протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з ацетону одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,6 г, 95%, 99,9% ee) як безбарвні кристали.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 - 2,14 (м, 15 H), 2,21 (с, 3 H), 2,67 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 3,03 (с, 3 H), 3,56 (ddd, J=11,6, 8,4, 3,0 Гц, 2 H), 3,69 (т, J=6,6 Гц, 2 H), 3,88 - 4,08 (м, 2 H), 4,27 - 4,53 (м, 2 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,78 - 6,99 (м, 2 H), 7,17 - 7,26 (м, 3 H).

Приклад A84

3-[[4-(циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно]феніл]карбоніл(метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-{{{4-({циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл}карбоніл}(метил)аміно]пропаноат

Етил 3-{{{4-({циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл}карбоніл}(метил)аміно]пропаноат (4,0 г), синтезований в Прикладі А82(6), розділяли за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/етанол (200/800), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: 30 °С). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має довший час утримування за умов згаданої вище високоефективної хроматографії, концентрували одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,8 г, 99,9% ee).

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 2,10 (м, 18 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,61 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,55 (ddd, J=11,7, 8,5, 3,2 Гц, 2 Н), 3,70 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,90 - 4,05 (м, 2 Н), 4,27 - 4,52 (м, 4 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,77 - 6,96 (м, 2 Н), 7,15 - 7,25 (м, 3 Н).

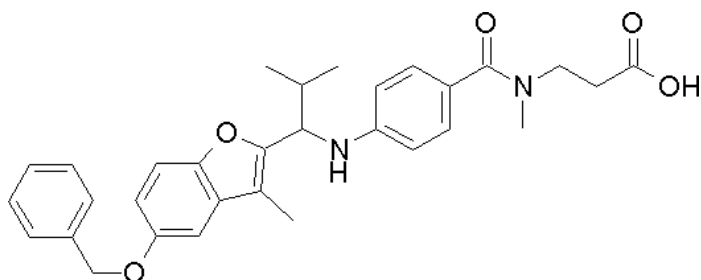
(2) 3-{{{4-({циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл}карбоніл}(метил)аміно]пропанова кислота

Етил 3-{{{4-({циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл}карбоніл}(метил)аміно]пропаноат (1,8 г), оптично розділений в згаданому вище (1), розчиняли в етанолі (20 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (5 мл) і суміш перемішували при 50 °С протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з ацетон одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,5 г, 88%, 99,9% ee) як безбарвні кристали.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 - 2,14 (м, 15 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,67 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,03 (с, 3 Н), 3,56 (ddd, J=11,6, 8,4, 3,0 Гц, 2 Н), 3,69 (т, J=6,6 Гц, 2 Н), 3,88 - 4,08 (м, 2 Н), 4,27 - 4,53 (м, 2 Н), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,78 - 6,99 (м, 2 Н), 7,17 - 7,26 (м, 3 Н).

Приклад А85

3-{{{4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл}карбоніл}(метил)аміно]пропанова кислота



(1) 1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-он

До розчину (200 мл) 1-[5-(бензилокси)-2-гідроксифеніл]етанолу (16,1 г), синтезованого в Прикладі А82(1) в N,N-диметилформаміді при кімнатній температурі додавали карбонат калію (27,6 г) і 1-бром-3-метилбутан-2-он (14,3 г), синтезований в Прикладі А75(1) і суміш перемішували протягом 15 г. Реакційну суміш фільтрували через целіт, додавали воду (200 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером (100 мл×2). Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилформаміді (100 мл) і при кімнатній температурі додавали DBU (9,9 мл). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, додавали 1N хлорводневу кислоту (150 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером (100 мл×2). Екстракт промивали водою, насиченим водним розчином

гідрокарбонату натрію і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок перекристалізували з етанол-діізопропіловий етер одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (11,7 г, 57%), як блідо-жовті кристали.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,23 (д, J=6,8 Гц, 6 Н), 2,57 (с, 3 Н), 3,57 (дт, J=13,8, 6,8 Гц, 1 Н), 5,12 (с, 2 Н), 7,11 (д, J=2,6 Гц, 1 Н), 7,13 - 7,21 (м, 1 Н), 7,30 - 7,55 (м, 6 Н).

(2) 1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-ол

1-[5-(Бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-он (11,7 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в тетрагідрофурані (150 мл) і метанолі (15 мл) і при охолодженні льодом додавали боргідрид натрію (90%, 3,0 г). Баню з льодом видаляли, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Суміш знову охолоджували льодом, обережно додавали воду (10 мл) і 1N хлорводневу кислоту (100 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (11,3 г, кількісно), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,82 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,55 (д, J=2,6 Гц, 1 Н), 2,11 - 2,34 (м, 4 Н), 4,46 (дд, J=8,3, 6,0 Гц, 1 Н), 5,10 (с, 2 Н), 6,82 - 7,08 (м, 2 Н), 7,28 - 7,55 (м, 6 Н).

(3) етил 3-[[[4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

1-[5-(Бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-ол (10,2 г) синтезований в згаданому вище (2), розчиняли в тетрагідрофурані (150 мл) і при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (4,3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв потім охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (100 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (200 мл) додавали йодид натрію (7,4 г), карбонат натрію (5,0 г) і етил 3-[[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (8,2 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 80 °C протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (6,3 г, 35%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,23 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 2,13 - 2,33 (м, 4 Н), 2,61 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,12 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,25 - 4,46 (м, 2 Н), 5,09 (с, 2 Н), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,81 - 7,02 (м, 2 Н), 7,15 - 7,25 (м, 3 Н), 7,30 - 7,59 (м, 5 Н).

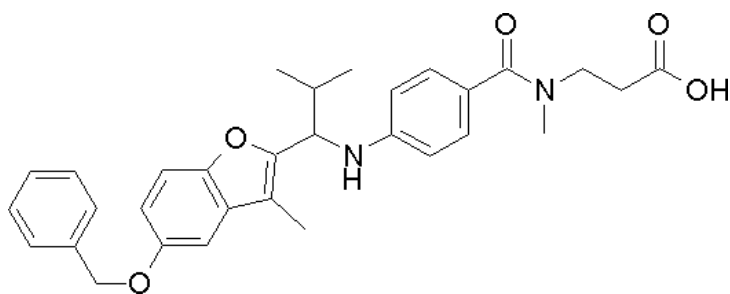
(4) 3-[[[4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

Етил 3-[[[4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,38 г), синтезований в згаданому вище (3), розчиняли в етанолі (5 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етанол-вода одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,28 г, 79%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 2,18 - 2,30 (м, 4 Н), 2,66 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,03 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 4,32 (д, J=7,5 Гц, 1 Н), 5,08 (с, 2 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,83 - 7,02 (м, 2 Н), 7,17 - 7,26 (м, 3 Н), 7,30 - 7,53 (м, 5 Н).

Приклад А86

3-[[[4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[[4-((1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

Етил 3-[[[4-((1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (3,0 г), синтезований в Прикладі А85(3), розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/етанол (200/800), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: 30 °С). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має довший час утримування за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, концентрували одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,23 г, 99,9% еє).

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,23 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 2,13 - 2,33 (м, 4 Н), 2,61 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,12 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,25 - 4,46 (м, 2 Н), 5,09 (с, 2 Н), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,81 - 7,02 (м, 2 Н), 7,15 - 7,25 (м, 3 Н), 7,30 - 7,59 (м, 5 Н).

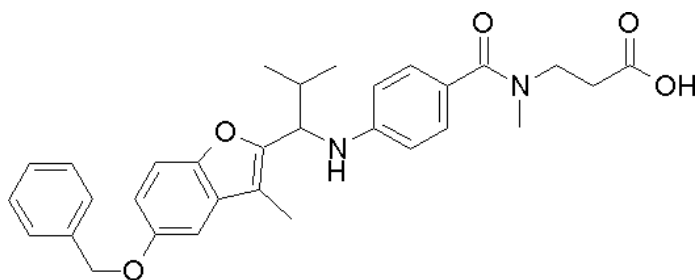
(2) 3-[[[4-((1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

Етил 3-[[[4-((1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (1,23 г), оптично розділений в згаданому вище (1), розчиняли в етанолі (15 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (4 мл) і суміш перемішували при 50 °С протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (4 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етанол-вода одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,22 г, 95%, 99,9% еє), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 2,18 - 2,30 (м, 4 Н), 2,66 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,03 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 4,32 (д, J=7,5 Гц, 1 Н), 5,08 (с, 2 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,83 - 7,02 (м, 2 Н), 7,17 - 7,26 (м, 3 Н), 7,30 - 7,53 (м, 5 Н).

Приклад А87

3-[[[4-((1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[[4-((1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

Етил 3-[[[4-((1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (3,0 г), синтезований в Прикладі А85(3), розділяли за допомогою вискоєфективної рідинної хроматографії (колонка: CHIRALPAK AD (50 мм ВД×500 мм Д, виготовляється Daicel Chemical Industries, Ltd., рухома фаза: гексан/етанол (200/800), швидкість потоку: 60 мл/хв, температура колонки: 30 °С). Фракції, що містять оптично активну форму, яка має коротший час утримування за умов згаданої вище вискоєфективної хроматографії, концентрували одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,25 г, 99,9% еє).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,23 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 2,13 - 2,33 (м, 4 Н), 2,61 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,12 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,25 - 4,46 (м, 2 Н), 5,09 (с, 2 Н), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,81 - 7,02 (м, 2 Н), 7,15 - 7,25 (м, 3 Н), 7,30 - 7,59 (м, 5 Н).

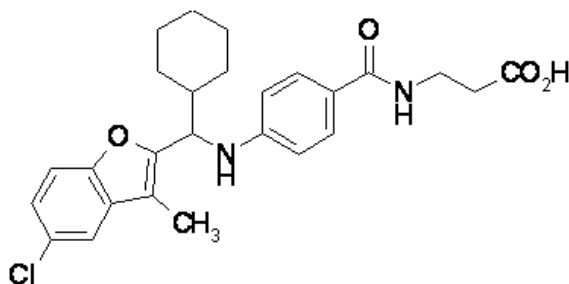
5 (2)3-[[4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

Етил 3-[[4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (1,25 г), оптично розділений в згаданому вище (1), розчиняли в етанолі (15 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (4 мл) і суміш перемішували при 50 °С протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (4 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етанол-вода одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,08 г, 93%, 99,9% еє), як безбарвну тверду речовину.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 2,18 - 2,30 (м, 4 Н), 2,66 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,03 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 4,32 (д, J=7,5 Гц, 1 Н), 5,08 (с, 2 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,83 - 7,02 (м, 2 Н), 7,17 - 7,26 (м, 3 Н), 7,30 - 7,53 (м, 5 Н).

Приклад А88

20 3-[[4-({(5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил}аміно)феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



(1)5-хлор-N-метокси-N,3-диметил-1-бензофуран-2-карбоксамід

25 До розчину (50 мл) 1-(5-хлор-2-гідроксифеніл)етанону (5,00 г) в тетрагідрофурані додавали карбонат калію (8,10 г), йодид натрію (8,78 г) і 2-хлор-N-метокси-N-метилацетамід (4,43 г) і суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи білу тверду речовину. До розчину (50 мл) одержаної твердої речовини в N,N-диметилформаміді 30 додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (4,38 мл) і суміш перемішували при 120 °С протягом 2 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою 35 хроматографією на силікагелі (30% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,15 г, 29%), як коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,47 (с, 3 Н), 3,38 (с, 3 Н), 3,86 (с, 3 Н), 7,35 (дд, J=8,9, 1,8 Гц, 1 Н), 7,40 (дд, J=8,9, 0,6 Гц, 1 Н), 7,57 (дд, J=1,8, 0,6 Гц, 1 Н).

(2)5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-карбальдегід

40 До розчину (40 мл) 5-хлор-N-метокси-N,3-диметил-1-бензофуран-2-карбоксаміду (2,15 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали алюмогідрид літію (322 мг) при 0 °С і суміш перемішували протягом 1 г. До гасіння реакції додавали воду (320 мкл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (320 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Одержаний нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при 45 пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (тетрагідрофуран) одержуючи блідо-жовту тверду речовину. Одержану тверду речовину промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,21 г, 73%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,60 (с, 3 Н), 7,43 - 7,51 (м, 2 Н), 7,65 - 7,67 (м, 1 Н), 10,02 (с, 1 Н).

50 (3)(5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метанол

До розчину (10 мл) 5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-карбальдегіду (600 мг), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали 1,0М розчин (4,62 мл) циклогексилмагнійброміду в тетрагідрофурані при 0 °С і суміш перемішували протягом 1 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (15% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (518 мг, 60%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 - 1,41 (м, 6 Н), 1,61 - 1,71 (м, 2 Н), 1,75 - 1,98 (м, 3 Н), 2,09 - 2,18 (м, 1 Н), 2,19 (с, 3 Н), 4,52 (дд, J=8,4, 6,0 Гц, 1 Н), 7,20 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1 Н), 7,33 (дд, J=8,4, 0,6 Гц, 1 Н), 7,42 (дд, J=2,1, 0,6 Гц, 1 Н).

(4)5-хлор-2-[хлор(циклогексил)метил]-3-метил-1-бензофуран

До розчину (10 мл) (5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метанолу (518 мг), синтезованого вище, в толуолі додавали тіонілхлорид (163 мкл) і суміш перемішували при 100 °С протягом 1 г. Реакційну суміш виливали у охолоджений льодом насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (553 мг, кількісно), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,83 - 1,48 (м, 6 Н), 1,60 - 1,71 (м, 2 Н), 1,77 - 1,87 (м, 1 Н), 2,10 - 2,24 (м, 4 Н), 2,27 - 2,37 (м, 1 Н), 4,78 (д, J=9,6 Гц, 1 Н), 7,20 - 7,26 (м, 1 Н), 7,34 - 7,38 (м, 1 Н), 7,42 - 7,44 (м, 1 Н).

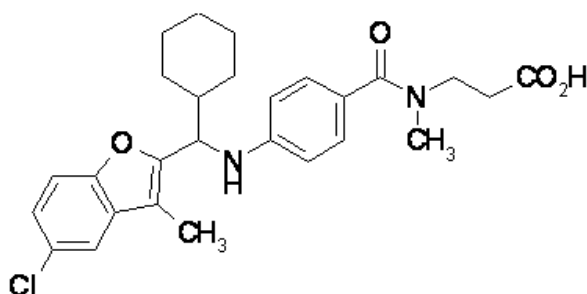
(5)3-[[4-[(5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота

Суміш 5-хлор-2-[хлор(циклогексил)метил]-3-метил-1-бензофурану (270 мг), синтезованого вище, етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноату (215 мг), синтезованого в Прикладі 1(2), йодиду натрію (204 мг), карбонату натрію (144 мг) і N,N-диметилформаміду (10 мл) перемішували протягом ночі при 80 °С. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (50% етилацетат/гексан) одержуючи блідо-жовте масло. До суміші одержаного масла, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (132 мг, 31%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 1,35 (м, 5 Н), 1,44 - 1,55 (м, 1 Н), 1,60 - 1,96 (м, 4 Н), 2,01 - 2,12 (м, 1 Н), 2,20 (с, 3 Н), 2,54 - 2,67 (м, 2 Н), 3,56 - 3,68 (м, 2 Н), 4,37 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,50 - 6,66 (м, 3 Н), 7,12 - 7,18 (м, 1 Н), 7,23 - 7,30 (м, 1 Н), 7,37 (д, J=1,9 Гц, 1 Н), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад A89

3-[[4-[(5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



Суміш 5-хлор-2-[хлор(циклогексил)метил]-3-метил-1-бензофурану (283 мг), синтезованого в Прикладі A88(4), етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноату (238 мг), синтезованого в Прикладі 2(2), йодиду натрію (214 мг), карбонату натрію (152 мг) і N,N-диметилформаміду (10 мл) перемішували протягом ночі при 80 °С. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим

водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (40% етилацетат/гексан) одержуючи біло-жовте масло. До суміші одержаного масла, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00

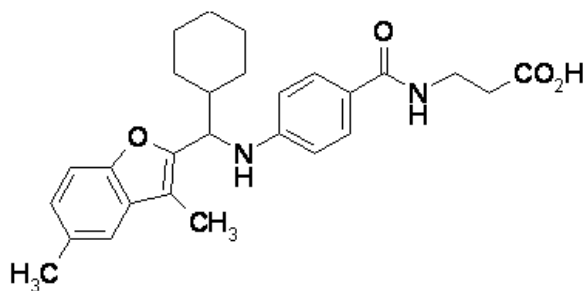
мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г, і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (113 мг, 25%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,38 (м, 5 H), 1,45 - 1,56 (м, 1 H), 1,61 - 1,97 (м, 4 H),

2,02 - 2,13 (м, 1 H), 2,21 (с, 3 H), 2,60 - 2,69 (м, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,68 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 4,36 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,54 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,13 - 7,19 (м, 1 H), 7,20 - 7,31 (м, 3 H), 7,38 (д, J=1,9 Гц, 1 H).

Приклад A90

3-{{{4-[[циклогексил(3,5-диметил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл)карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1)N-метокси-N,3,5-триметил-1-бензофуран-2-карбоксамід

До розчину (50 мл) 1-(2-гідрокси-5-метилфеніл)етанолу (5,00 г) в N,N-диметилформаміді додавали карбонат калію (9,20 г), йодид натрію (9,98 г) і 2-хлор-N-метокси-N-метилацетамід (5,04 г) і суміш перемішували при 50 °C протягом 5 г і потім при 80 °C протягом ночі. Нерозчинний матеріал відфільтровували, до фільтрату додавали 1,8-діабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (5,00 мл) і суміш перемішували при 120 °C протягом 2 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (20% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,78 г, 49%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,47 (с, 3 H), 2,49 (с, 3 H), 3,38 (с, 3 H), 3,86 (с, 3 H), 7,19 - 7,24 (м, 1 H), 7,32 - 7,34 (м, 1 H), 7,35 - 7,39 (м, 1 H).

(2)3,5-диметил-1-бензофуран-2-карбальдегід

До розчину (50 мл) N-метокси-N,3,5-триметил-1-бензофуран-2-карбоксаміду (3,78 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали алюмогідрід літію (307 мг) при -78 °C, і суміш перемішували протягом 2 г. До гасіння реакції додавали воду (350 мкл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (700 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Одержаний нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали гексаном одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,08 г, 74%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,48 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H), 7,30 - 7,35 (м, 1 H), 7,40 - 7,47 (м, 2 H), 10,01 (с, 1 H).

(3)циклогексил(3,5-диметил-1-бензофуран-2-іл)метанол

До розчину (20 мл) 3,5-диметил-1-бензофуран-2-карбальдегіду (1,00 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали 1,0M розчин (8,61 мл) циклогексилмагнійброміду в тетрагідрофурані при 0 °C і суміш перемішували протягом 1 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції, тетрагідрофуран упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (25% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,13 г, 76%), як біло-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,83 - 0,99 (м, 1 Н), 1,00 - 1,44 (м, 5 Н), 1,58 - 1,70 (м, 2 Н), 1,74 - 1,98 (м, 3 Н), 2,09 - 2,22 (м, 4 Н), 2,45 (с, 3 Н), 4,51 (дд, J=8,5, 5,9 Гц, 1 Н), 7,03 - 7,11 (м, 1 Н), 7,23 - 7,33 (м, 2 Н).

(4)2-[хлор(циклогексил)метил]-3,5-диметил-1-бензофуран

До розчину (20 мл) циклогексил(3,5-диметил-1-бензофуран-2-іл)метанола (1,13 г), синтезованого вище, в толуолі додавали піридин (424 мкл) і тіонілхлорид (382 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,12 г, 93%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,82 - 0,97 (м, 1 Н), 1,00 - 1,40 (м, 4 Н), 1,41 - 1,51 (м, 1 Н), 1,59 - 1,70 (м, 2 Н), 1,76 - 1,87 (м, 1 Н), 2,11 - 2,25 (м, 4 Н), 2,28 - 2,38 (м, 1 Н), 2,44 (с, 3 Н), 4,80 (д, J=9,3 Гц, 1 Н), 7,07 - 7,12 (м, 1 Н), 7,23 - 7,26 (м, 1 Н), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 1 Н).

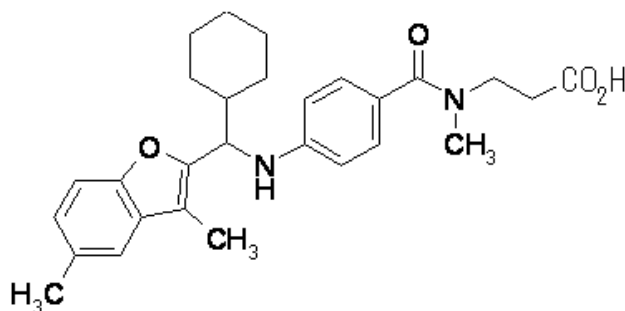
(5)3-[[4-[[циклогексил(3,5-диметил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота

Суміш 2-[хлор(циклогексил)метил]-3,5-диметил-1-бензофурану (400 мг), синтезованого вище, етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноату (343 мг), синтезованого в Прикладі 1(2), йодиду натрію (327 мг), карбонату натрію (231 мг) і N,N-диметилформаміду (10 мл) перемішували при 80 °С протягом 5 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (45% етилацетат/гексан) одержуючи жовте масло. До суміші одержаного масла, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (436 мг, 67%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,36 (м, 5 Н), 1,47 - 1,58 (м, 1 Н), 1,59 - 1,97 (м, 4 Н), 2,02 - 2,12 (м, 1 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,42 (с, 3 Н), 2,61 - 2,69 (м, 2 Н), 3,60 - 3,70 (м, 2 Н), 4,38 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 6,49 - 6,60 (м, 3 Н), 7,00 - 7,06 (м, 1 Н), 7,19 - 7,24 (м, 2 Н), 7,52 (д, J=7,6 Гц, 2 Н).

Приклад А91

3-[[4-[[циклогексил(3,5-диметил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



(1) етил 3-[[4-[[циклогексил(3,5-диметил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат

Суміш 2-[хлор(циклогексил)метил]-3,5-диметил-1-бензофурану (400 мг), синтезованого в Прикладі А90(4), етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноату (363 мг), синтезованого в Прикладі 2(2), йодиду натрію (327 мг), карбонату натрію (231 мг) і N,N-диметилформаміду (10 мл) перемішували при 80 °С протягом 5 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (45% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (471 мг, 66%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 1,36 (м, 8 Н), 1,48 - 1,59 (м, 1 Н), 1,60 - 1,96 (м, 4 Н), 2,03 - 2,13 (м, 1 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,42 (с, 3 Н), 2,57 - 2,65 (м, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=7,1 Гц, 2

H), 4,07 - 4,17 (м, 2 H), 4,32 - 4,40 (м, 2 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,03 (дд, J=8,3, 1,3 Гц, 1 H), 7,17 - 7,24 (м, 4 H).

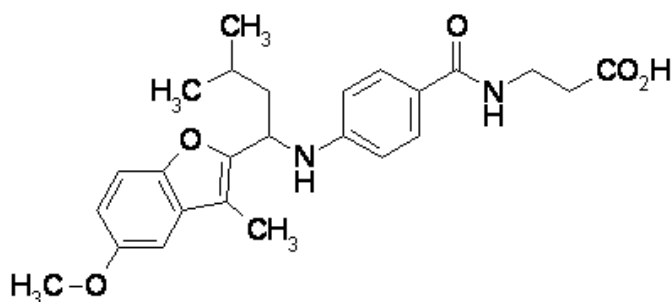
(2) 3-[[4-[[циклогексил(3,5-диметил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[циклогексил(3,5-диметил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноату (471 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (407 мг, 92%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,37 (м, 5 H), 1,47 - 1,58 (м, 1 H), 1,60 - 1,97 (м, 4 H), 2,02 - 2,14 (м, 1 H), 2,23 (с, 3 H), 2,42 (с, 3 H), 2,62 - 2,73 (м, 2 H), 3,04 (с, 3 H), 3,70 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 4,37 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,00 - 7,06 (м, 1 H), 7,19 - 7,28 (м, 4 H).

Приклад A92

3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1) 1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутан-1-ол

До розчину (40 мл) 5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-карбальдегіду (1,91 г), синтезованого в Прикладі A27(2) в тетрагідрофурані додавали розчин (15,0 мл) 1,0M ізобутилмагнійброміду в тетрагідрофурані при 0 °C і суміш перемішували протягом 1 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції, тетрагідрофуран упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (20% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,53 г, 62%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 (д, J=6,6 Гц, 3 H), 0,95 (д, J=6,6 Гц, 3 H), 1,54 - 1,69 (м, 1 H), 1,74 - 1,96 (м, 3 H), 2,23 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H), 4,88 - 4,97 (м, 1 H), 6,86 (дд, J=8,6, 2,7 Гц, 1 H), 6,91 (д, J=2,7 Гц, 1 H), 7,30 (д, J=8,6 Гц, 1 H).

(2) 2-(1-хлор-3-метилбутил)-5-метокси-3-метил-1-бензофуран

До розчину (10 мл) 1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутан-1-олу (761 мг), синтезованого вище, в толуолі додавали піридин (297 мкл) і тіонілхлорид (268 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (769 мг, 94%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 - 0,96 (м, 3 H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 1,58 - 1,75 (м, 1 H), 2,15 (д, J=7,9 Гц, 2 H), 2,24 (с, 3 H), 3,86 (с, 3 H), 5,20 (т, J=7,8 Гц, 1 H), 6,86 - 6,93 (м, 2 H), 7,34 (д, J=9,4 Гц, 1 H).

(3) етил 3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропаноат

Суміш 2-(1-хлор-3-метилбутил)-5-метокси-3-метил-1-бензофурану (380 мг), синтезованого вище, етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноату (350 мг), синтезованого в Прикладі 1(2), йодиду натрію (443 мг), карбонату натрію (314 мг) і N,N-диметилформаміду (10 мл) перемішували при 80 °C протягом 5 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою

хроматографією на силікагелі (50% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (266 мг, 40%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,00 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,20 - 1,30 (м, 3 Н), 1,49 - 1,64 (м, 1 Н), 1,79 - 1,91 (м, 2 Н), 2,26 (с, 3 Н), 2,59 (т, J=5,9 Гц, 2 Н), 3,62 - 3,71 (м, 2 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,07 - 4,21 (м, 2 Н), 4,30 - 4,44 (м, 1 Н), 4,70 (т, J=7,4 Гц, 1 Н), 6,56 - 6,63 (м, 3 Н), 6,80 - 6,85 (м, 1 Н), 6,88 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 7,25 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 7,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

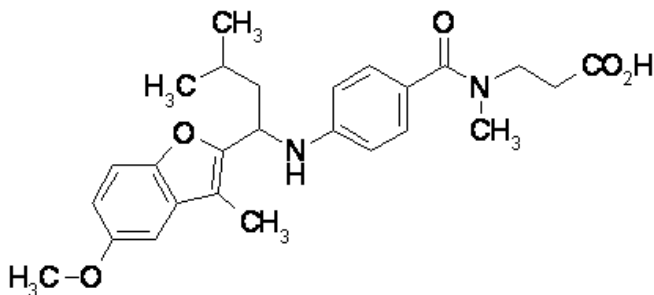
(4)3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноату (266 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (216 мг, 86%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,90 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 0,99 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,48 - 1,64 (м, 1 Н), 1,76 - 1,93 (м, 2 Н), 2,25 (с, 3 Н), 2,63 (т, J=5,7 Гц, 2 Н), 3,59 - 3,69 (м, 2 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,70 (т, J=7,4 Гц, 1 Н), 6,54 - 6,65 (м, 3 Н), 6,78 - 6,85 (м, 1 Н), 6,87 (д, J=2,7 Гц, 1 Н), 7,20 - 7,30 (м, 1 Н), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад A93

3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

Суміш 2-(1-хлор-3-метилбутил)-5-метокси-3-метил-1-бензофурану (380 мг), синтезованого в Прикладі A92(2), етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (370 мг), синтезованого в Прикладі 2(2), йодиду натрію (443 мг), карбонату натрію (314 мг) і N,N-диметилформаміду (10 мл) перемішували при 80 °C протягом 5 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (60% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (350 мг, 51%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,00 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,19 - 1,30 (м, 3 Н), 1,49 - 1,64 (м, 1 Н), 1,80 - 1,89 (м, 2 Н), 2,26 (с, 3 Н), 2,61 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,84 (с, 3 Н), 4,07 - 4,17 (м, 2 Н), 4,68 (т, J=7,4 Гц, 1 Н), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,80 - 6,86 (м, 1 Н), 6,88 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 7,23 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,26 (д, J=8,7 Гц, 1 Н).

(2)3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

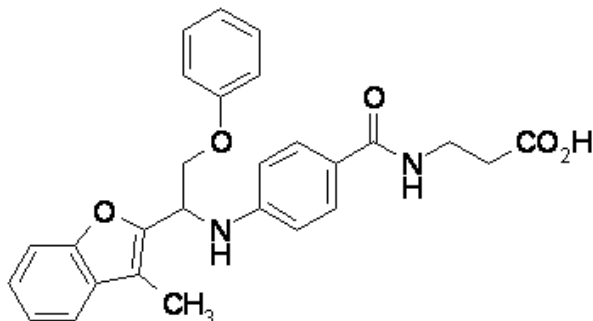
До суміші етил 3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (350 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (308 мг, 94%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,00 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,48 - 1,65 (м, 1 Н), 1,81 - 1,89 (м, 2 Н), 2,26 (с, 3 Н), 2,65 - 2,75 (м, 2 Н), 3,05 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,84

(с, 3 Н), 4,69 (т, J=7,4 Гц, 1 Н), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,80 - 6,86 (м, 1 Н), 6,88 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 7,23 - 7,30 (м, 3 Н).

Приклад А94

3-[[[4-[[1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-феноксиетил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1)1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-феноксиетанон

До суміші 2-бром-1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)етанону (1,00 г), фенолу (446 мг) і N,N-диметилформаміду (20 мл) додавали карбонат калію (655 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (10% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (697 мг, 66%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,65 (с, 3 Н), 5,36 (с, 2 Н), 6,81 - 6,86 (м, 1 Н), 6,98 - 7,06 (м, 2 Н), 7,20 - 7,39 (м, 3 Н), 7,51 - 7,57 (м, 2 Н), 7,67 - 7,73 (м, 1 Н).

(2) метил 4-[[1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-феноксиетил]аміно}бензоат

До суміші 1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-феноксиетанону (697 мг), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (399 мг), триетиламіну (2,93 мл) і метиленхлориду (10 мл) додавали хлорид титану (IV) (344 мкл) при 0 °С в атмосфері аргону і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, метиленхлорид упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (20 мл) одержаного масла в тетрагідрофурани додавали оцтову кислоту (2 мл) і ціаноборгідрид натрію (329 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали трифтороцтову кислоту (2 мл) і суміш ще перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (25% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (279 мг, 27%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,29 (с, 3 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,32 - 4,44 (м, 2 Н), 4,91 (д, J=6,6 Гц, 1 Н), 5,08 - 5,16 (м, 1 Н), 6,66 (д, J=8,9 Гц, 1 Н), 6,81 - 6,99 (м, 3 Н), 7,18 - 7,31 (м, 4 Н), 7,38 - 7,48 (м, 2 Н), 7,84 (д, J=8,9 Гц, 2 Н).

(3)4-[[1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-феноксиетил]аміно}бензойної кислоти

До суміші метил 4-[[1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-феноксиетил]аміно}бензоату (279 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (5,00 мл) і суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (5,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (220 мг, 82%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,30 (с, 3 Н), 4,32 - 4,46 (м, 2 Н), 4,92 - 5,03 (м, 1 Н), 5,09 - 5,20 (м, 1 Н), 6,69 (д, J=9,1 Гц, 2 Н), 6,90 (д, J=7,6 Гц, 2 Н), 6,93 - 7,01 (м, 1 Н), 7,19 - 7,34 (м, 4 Н), 7,38 - 7,51 (м, 2 Н), 7,90 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

(4) етил

3-[[[4-[[1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-феноксиетил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропаноат

До суміші 4-[[1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-феноксиетил]аміно]бензойної кислоти (100 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (59,4 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (59,3 мг), триетиламіну (72 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (74,2 мг) і суміш

5 перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на

10 силікагелі (45% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (63,0 мг, 50%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 2,29 (с, 3 H), 2,59 (т, J=5,8 Гц, 2 H), 3,62 - 3,72 (м, 2 H), 4,14 (к, J=7,2 Гц, 2 H), 4,31 - 4,44 (м, 2 H), 4,78 - 4,88 (м, 1 H), 5,06 - 5,15 (м, 1 H), 6,60 - 6,71 (м, 3 H), 6,89 (дд, J=8,8, 1,0 Гц, 2 H), 6,93 - 7,00 (м, 1 H), 7,18 - 7,31 (м, 4 H), 7,38 - 7,49 (м, 2 H), 7,59 (д, J=8,9 Гц, 2 H).

15 (5)3-[[4-[[1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-феноксиетил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

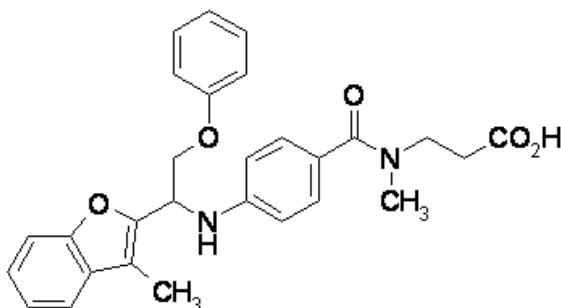
До суміші етил 3-[[4-[[1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-феноксиетил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноату (63,0 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при

20 пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (57,5 мг, 97%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,29 (с, 3 H), 2,68 (т, J=5,9 Гц, 2 H), 3,63 - 3,72 (м, 2 H), 4,32 - 4,44 (м, 2 H), 5,10 (т, J=6,1 Гц, 1 H), 6,58 (т, J=5,7 Гц, 1 H), 6,67 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,87 - 6,92 (м, 2 H), 6,93 - 7,00 (м, 1 H), 7,18 - 7,31 (м, 4 H), 7,38 - 7,43 (м, 1 H), 7,44 - 7,49 (м, 1 H), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 2 H).

Приклад A95

30 3-{метил[[4-[[1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-феноксиетил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



35 (1) етил 3-{метил[[4-[[1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-феноксиетил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноат

До суміші 4-[[1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-феноксиетил]аміно]бензойної кислоти (100 мг), синтезованої в Прикладі A94(3), етил 3-(метиламіно)пропаноату (50,8 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (59,3 мг), триетиламіну (54 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (74,2 мг) і суміш

40 перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на

45 силікагелі (50% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (82,5 мг, 64%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,23 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 2,29 (с, 3 H), 2,57 - 2,67 (м, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,72 (т, J=7,1 Гц, 2 H), 4,12 (к, J=7,2 Гц, 2 H), 4,30 - 4,44 (м, 2 H), 5,08 (т, J=6,0 Гц, 1 H), 6,66 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,90 (дд, J=8,7, 0,9 Гц, 2 H), 6,93 - 7,01 (м, 1 H), 7,19 - 7,32 (м, 6 H), 7,38 - 7,50 (м, 2 H).

50 (2)3-{метил[[4-[[1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-феноксиетил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-{метил[(4-{[1-(3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-феноксиетил]аміно}феніл)карбоніл]аміно}пропаноату (82,5 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г і концентрували при

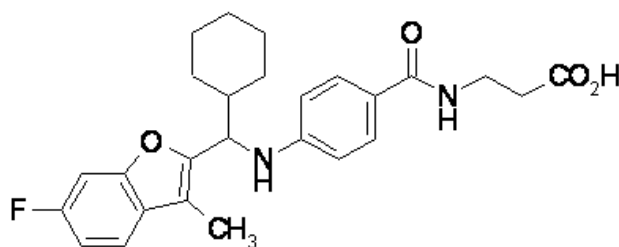
пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (54,8 мг, 70%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,29 (с, 3 H), 2,61 - 2,72 (м, 2 H), 3,04 (с, 3 H), 3,71 (т, J=6,6

Гц, 2 H), 4,30 - 4,42 (м, 2 H), 5,08 (т, J=6,1 Гц, 1 H), 6,66 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,86 - 6,92 (м, 2 H), 6,92 - 7,00 (м, 1 H), 7,18 - 7,31 (м, 6 H), 7,38 - 7,43 (м, 1 H), 7,44 - 7,49 (м, 1 H).

Приклад A96

3-[[4-[[циклогексил(6-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1)6-фтор-N-метокси-N,3-диметил-1-бензофуран-2-карбоксамід

До розчину (50 мл) 1-(4-фтор-2-гідроксифеніл)етанолу (5,00 г) в N,N-диметилформаміді додавали 2-хлор-N-метокси-N-метилацетамід (4,90 г), йодид натрію (9,71 г) і карбонат калію (8,96 г) і суміш перемішували протягом ночі при 80 °C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, нерозчинний матеріал відфільтровували. До фільтрату додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (4,85 мл) і суміш перемішували при 120 °C протягом 2 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при

пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (25% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,65 г, 47%), як блідо-коричнєве масло

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,50 (с, 3 H), 3,38 (с, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 7,01 - 7,11 (м, 1 H), 7,18

(дд, J=8,8, 1,9 Гц, 1 H), 7,54 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 1 H).

(2)6-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-карбальдегід

До розчину (50 мл) 6-фтор-N-метокси-N,3-диметил-1-бензофуран-2-карбоксаміду (3,65 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали алюмогідрид літію (292 мг) при 0 °C і суміш перемішували протягом 1 г. До гасіння реакції додавали воду (300 мкл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (600 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1

г. Одержаний нерозчинний матеріал відфільтровували, і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (20% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,88 г, 69%), як блідо-жовту

тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,62 (с, 3 H), 7,07 - 7,15 (м, 1 H), 7,22 - 7,28 (м, 1 H), 7,65 (дд, J=8,8, 5,4 Гц, 1 H), 9,99 (с, 1 H).

(3)циклогексил(6-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанол

До розчину (20 мл) 6-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-карбальдегіду (940 мг), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали 1,0M розчин (7,92 мл) циклогексилмагнійброміду в тетрагідрофурані при 0 °C і суміш перемішували протягом 1 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції, тетрагідрофуран упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (15% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову

сполуку (931 мг, 67%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 - 1,00 (м, 1 H), 1,00 - 1,44 (м, 5 H), 1,60 - 1,71 (м, 2 H), 1,76 - 1,99 (м, 3 H), 2,10 - 2,23 (м, 4 H), 4,50 (дд, J=8,3, 6,1 Гц, 1 H), 6,94 - 7,02 (м, 1 H), 7,10 - 7,17 (м, 1 H), 7,34 - 7,40 (м, 1 H).

(4)2-[хлор(циклогексил)метил]-6-фтор-3-метил-1-бензофуран

До розчину (20 мл) циклогексил(6-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанолу (931 мг), синтезованого вище, в толуолі додавали тіонілхлорид (311 мкл) і суміш перемішували при 100 °С протягом 1 г. Реакційну суміш виливали у охолоджений льодом насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали

насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (945 мг, 95%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,82 - 0,98 (м, 1 Н), 0,99 - 1,52 (м, 5 Н), 1,60 - 1,72 (м, 2 Н),

1,76 - 1,89 (м, 1 Н), 2,11 - 2,25 (м, 4 Н), 2,26 - 2,39 (м, 1 Н), 4,79 (д, J=9,6 Гц, 1 Н), 6,96 - 7,04 (м, 1

Н), 7,15 - 7,20 (м, 1 Н), 7,35 - 7,41 (м, 1 Н).

До суміші 2-[хлор(циклогексил)метил]-6-фтор-3-метил-1-бензофурану (945 мг), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (508 мг), йодиду натрію (1,01 г) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали карбонат натрію (712 мг) і суміш перемішували при 80 °С

протягом ночі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і

концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (20% етилацетат/гексан) одержуючи жовту тверду речовину. До суміші одержаної

твердої речовини, тетрагідрофурану (20 мл) і етанолу (20 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (10,0 мл), суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім

холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (40 мл), і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (10,0 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням

одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (722 мг, 56%), як коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 1,38 (м, 5 Н), 1,46 - 1,57 (м, 1 Н), 1,61 - 1,98 (м, 4 Н),

2,02 - 2,13 (м, 1 Н), 2,25 (с, 3 Н), 4,40 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 4,51 - 4,74 (м, 1 Н), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 2 Н),

6,91 - 7,00 (м, 1 Н), 7,06 - 7,12 (м, 1 Н), 7,29 - 7,36 (м, 1 Н), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

(6) етил 3-{{(4-{{(циклогексил(6-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно}феніл)карбоніл)аміно}пропаноат

До суміші 4-{{(циклогексил(6-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно}бензойної кислоти (350 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (212 мг), моногідрату 1-

гідроксибензотриазолу (211 мг), триетиламіну (383 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (265 мг) і суміш

перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим

водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на

силікагелі (50% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (403 мг, 91%), як біло-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 1,39 (м, 8 Н), 1,46 - 1,57 (м, 1 Н), 1,62 - 1,97 (м, 4 Н),

2,03 - 2,14 (м, 1 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,58 (т, J=5,9 Гц, 2 Н), 3,61 - 3,70 (м, 2 Н), 4,14 (к, J=7,2 Гц, 2 Н),

4,32 - 4,47 (м, 2 Н), 6,54 - 6,63 (м, 3 Н), 6,90 - 7,00 (м, 1 Н), 7,05 - 7,12 (м, 1 Н), 7,28 - 7,35 (м, 1 Н),

7,55 (д, J=8,9 Гц, 2 Н).

(7)3-{{(4-{{(циклогексил(6-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно}феніл)карбоніл)аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-{{(4-{{(циклогексил(6-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно}феніл)карбоніл)аміно}пропаноату (403 мг), синтезованого вище,

тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і концентрували при

пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку

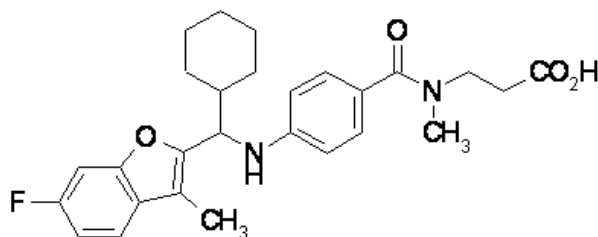
цільову сполуку (355 мг, 93%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 1,37 (м, 5 Н), 1,44 - 1,56 (м, 1 Н), 1,60 - 1,96 (м, 4 Н),

2,00 - 2,12 (м, 1 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,53 - 2,66 (м, 2 Н), 3,54 - 3,67 (м, 2 Н), 4,35 (д, J=8,3 Гц, 1 Н),

6,48 - 6,64 (м, 3 Н), 6,89 - 6,99 (м, 1 Н), 7,03 - 7,11 (м, 1 Н), 7,27 - 7,34 (м, 1 Н), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад А97  
3-{{(4-{{(циклогексил(6-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно}феніл)карбоніл)(метил)аміно}пропанова кислота



(1) етил 3-[[[4-[[циклогексил(6-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат

До суміші 4-[[циклогексил(6-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]бензойної кислоти (350 мг), синтезованої в Прикладі A96(5), етил 3-(метиламіно)пропаноату (181 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (211 мг), триетиламіну (383 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (265 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (50% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (432 мг, 95%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,37 (м, 8 H), 1,46 - 1,56 (м, 1 H), 1,60 - 1,96 (м, 4 H), 2,02 - 2,14 (м, 1 H), 2,23 (с, 3 H), 2,61 (т, J=6,9 Гц, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,70 (т, J=6,9 Гц, 2 H), 4,07 - 4,17 (м, 2 H), 4,27 - 4,39 (м, 2 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,91 - 7,00 (м, 1 H), 7,06 - 7,12 (м, 1 H), 7,21 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,28 - 7,35 (м, 1 H).

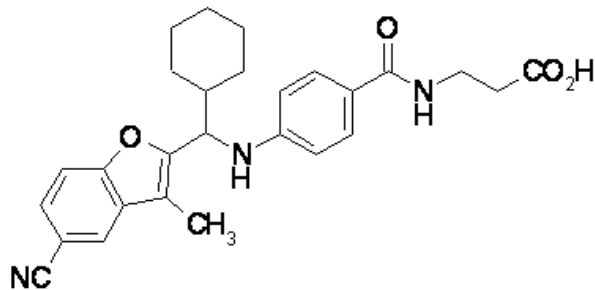
(2) 3-[[[4-[[циклогексил(6-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-[[[4-[[циклогексил(6-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноату (432 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (10 мл) і етанолу (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (367 мг, 90%), як блідо-червону тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,37 (м, 5 H), 1,46 - 1,57 (м, 1 H), 1,61 - 1,96 (м, 4 H), 2,03 - 2,14 (м, 1 H), 2,23 (с, 3 H), 2,67 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,04 (с, 3 H), 3,70 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 4,35 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,91 - 7,00 (м, 1 H), 7,06 - 7,12 (м, 1 H), 7,21 - 7,28 (м, 2 H), 7,29 - 7,36 (м, 1 H).

Приклад A98

3-[[[4-[[5-ціано-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1) метил 5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилат

До розчину (100 мл) 1-(5-бром-2-гідроксифеніл)етанону (10,0 г) в N,N-диметилформаміді додавали метилбромацетат (4,85 мл) і карбонат калію (12,9 г) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Нерозчинний матеріал відфільтровували, до фільтрату додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (6,95 мл) і суміш перемішували при 120 °C протягом 2 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при

пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (10% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (6,06 г, 48%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,56 (с, 3 H), 3,99 (с, 3 H), 7,39 - 7,44 (м, 1 H), 7,51 - 7,56 (м, 1 H), 7,76 (д, J=1,9 Гц, 1 H).

(2) метил 5-ціано-3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилат

До суміші метил 5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилату (6,06 г), синтезованого вище, ціаніду цинку (2,64 г) і N,N-диметилформаміду (60 мл) додавали тетаркіс(трифенілфосфін)паладій (0) (1,31 г), і суміш деаерували і перемішували в атмосфері аргону при 80 °С протягом ночі. До гасіння реакції додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,20 г, 87%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,61 (с, 3 H), 4,01 (с, 3 H), 7,61 - 7,66 (м, 1 H), 7,69 - 7,74 (м, 1 H), 8,00 (д, J=0,9 Гц, 1 H).

(3) 5-ціано-3-метил-1-бензофуран-2-карбонова кислота

До суміші метил 5-ціано-3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилату (4,20 г), синтезованого вище, тетрагідрофурану (80 мл), води (20 мл) і метанолу (20 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (1,64 г) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,58 г, 91%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 2,55 (с, 3 H), 7,85 - 7,89 (м, 1 H), 7,91 - 7,95 (м, 1 H), 8,44 - 8,47 (м, 1 H), 13,76 (шс, 1 H).

(4) 2-форміл-3-метил-1-бензофуран-5-карбонітрил

До 5-ціано-3-метил-1-бензофуран-2-карбонової кислоти (2,58 г) синтезованої вище в тетрагідрофурані (30 мл) додавали оксалілхлорид (1,32 мл) і декілька крапель N,N-диметилформаміду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок промивали діізопропіловим етером одержуючи блідо-коричневу тверду речовину. До розчину (50 мл) одержаної твердої речовини в тетрагідрофурані додавали 1,1М розчин (12,0 мл) три(ізобутокс)алюмогідриду літію в тетрагідрофурані при -78 °С і суміш перемішували при -78 °С протягом 1,5 г потім при 0 °С протягом 3 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи блідо-коричневу тверду речовину. До розчину (40 мл) одержаної твердої речовини в тетрагідрофурані додавали активний діоксид марганцю (10,0 г) і суміш перемішували при 50 °С протягом ночі. Діоксид марганцю відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,49 г, 63%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,65 (с, 3 H), 7,65 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,77 (дд, J=8,7, 1,5 Гц, 1 H), 8,05 - 8,08 (м, 1 H), 10,08 (с, 1 H).

(5) 2-[циклогексил(гідрокси)метил]-3-метил-1-бензофуран-5-карбонітрил

До розчину (30 мл) 2-форміл-3-метил-1-бензофуран-5-карбонітрилу (1,49 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали 1,0М розчин (12,1 мл) циклогексилмагнійброміду в тетрагідрофурані при 0 °С і суміш перемішували протягом 1 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (25% етилацетат/гексан), і потім очищали колонковою хроматографією на NH силікагелі (етилацетат) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (922 мг, 43%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,84 - 1,43 (м, 6 H), 1,48 - 1,99 (м, 5 H), 2,03 - 2,19 (м, 1 H), 2,24 (с, 3 H), 4,56 (дд, J=8,4, 5,4 Гц, 1 H), 7,47 - 7,51 (м, 1 H), 7,52 - 7,57 (м, 1 H), 7,78 - 7,81 (м, 1 H).

(6) 2-[хлор(циклогексил)метил]-3-метил-1-бензофуран-5-карбонітрил

До розчину (10 мл) 2-[циклогексил(гідрокси)метил]-3-метил-1-бензофуран-5-карбонітрилу (922 мг), синтезованого вище, в толуолі додавали тіонілхлорид (374 мкл) і суміш перемішували при 100 °С протягом 1 г. Реакційну суміш виливали у охолоджений льодом насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали

насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (868 мг, 88%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 - 1,55 (м, 6 Н), 1,62 - 1,74 (м, 2 Н), 1,79 - 1,90 (м, 1 Н), 2,10 - 2,22 (м, 1 Н), 2,26 (с, 3 Н), 2,28 - 2,39 (м, 1 Н), 4,80 (д, J=9,6 Гц, 1 Н), 7,51 - 7,55 (м, 1 Н), 7,56 - 7,61 (м, 1 Н), 7,81 - 7,83 (м, 1 Н).

(7)4-[[5-ціано-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно}бензойна кислота

До суміші 2-[хлор(циклогексил)метил]-3-метил-1-бензофуран-5-карбонітрилу (868 мг), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (546 мг), йодиду натрію (902 мг) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали карбонат натрію (638 мг) і суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30% етилацетат/гексан) одержуючи блідо-коричневу тверду речовину. До суміші одержаної твердої речовини, тетрагідрофурану (20 мл), води (8 мл) і етанолу (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду літію (3,38 мл) і суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (40 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (3,50 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (621 мг, 53%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,90 - 1,41 (м, 5 Н), 1,44 - 1,56 (м, 1 Н), 1,62 - 2,01 (м, 4 Н), 2,03 - 2,14 (м, 1 Н), 2,28 (с, 3 Н), 4,40 - 4,51 (м, 1 Н), 4,52 - 4,67 (м, 1 Н), 6,56 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 7,41 - 7,46 (м, 1 Н), 7,49 - 7,54 (м, 1 Н), 7,75 - 7,77 (м, 1 Н), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

(8) етил 3-[[4-[[5-ціано-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропаноат

До суміші 4-[[5-ціано-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно}бензойної кислоти (250 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (148 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (148 мг), триетиламіну (269 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (185 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (50% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (195 мг, 62%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 1,38 (м, 8 Н), 1,45 - 1,63 (м, 3 Н), 1,63 - 1,99 (м, 2 Н), 2,03 - 2,15 (м, 1 Н), 2,27 (с, 3 Н), 2,54 - 2,61 (м, 2 Н), 3,61 - 3,70 (м, 2 Н), 4,14 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,39 - 4,46 (м, 1 Н), 6,53 - 6,64 (м, 3 Н), 7,41 - 7,45 (м, 1 Н), 7,48 - 7,53 (м, 1 Н), 7,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,76 (д, J=1,5 Гц, 1 Н).

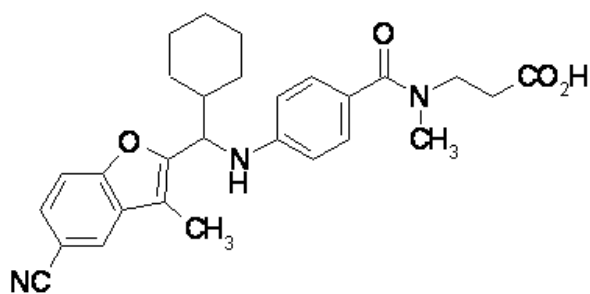
(9)3-[[4-[[5-ціано-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[5-ціано-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропаноату (195 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду літію (800 мкл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (800 мкл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (168 мг, 92%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 1,37 (м, 5 Н), 1,43 - 1,54 (м, 1 Н), 1,62 - 1,98 (м, 4 Н), 2,03 - 2,14 (м, 1 Н), 2,26 (с, 3 Н), 2,57 - 2,67 (м, 2 Н), 3,54 - 3,70 (м, 2 Н), 4,42 (д, J=8,1 Гц, 1 Н), 6,51 - 6,65 (м, 3 Н), 7,39 - 7,44 (м, 1 Н), 7,45 - 7,56 (м, 3 Н), 7,74 (д, J=1,1 Гц, 1 Н).

Приклад А99

3-[[4-[[5-ціано-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



(1) етил 3-[[[4-[[[5-ціано-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

До суміші 4-[[[5-ціано-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]бензойної кислоти (250 мг), синтезованої в Прикладі А98(7), етил 3-(метиламіно)пропаноату (127 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (148 мг), триетиламіну (269 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміду (185 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (50% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (193 мг, 60%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 1,38 (м, 8 H), 1,44 - 1,54 (м, 1 H), 1,62 - 1,98 (м, 4 H), 2,05 - 2,15 (м, 1 H), 2,27 (с, 3 H), 2,55 - 2,66 (м, 2 H), 3,00 (с, 3 H), 3,70 (т, J=7,1 Гц, 2 H), 4,11 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 4,26 - 4,33 (м, 1 H), 4,40 (т, J=7,9 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=8,6 Гц, 2 H), 7,21 (д, J=8,6 Гц, 2 H), 7,40 - 7,46 (м, 1 H), 7,48 - 7,54 (м, 1 H), 7,76 (д, J=1,5 Гц, 1 H).

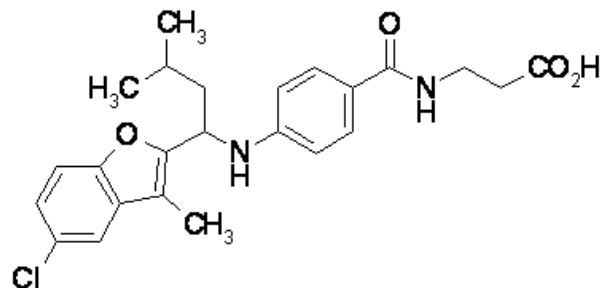
(2) 3-[[[4-[[[5-ціано-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[[4-[[[5-ціано-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (193 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду літію (770 мкл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (770 мкл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (163 мг, 90%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 1,37 (м, 5 H), 1,44 - 1,54 (м, 1 H), 1,62 - 1,98 (м, 4 H), 2,04 - 2,15 (м, 1 H), 2,27 (с, 3 H), 2,61 - 2,70 (м, 2 H), 3,03 (с, 3 H), 3,69 (т, J=6,5 Гц, 2 H), 4,40 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,24 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,40 - 7,46 (м, 1 H), 7,48 - 7,53 (м, 1 H), 7,76 (д, J=1,1 Гц, 1 H).

Приклад А100

3-[[[4-[[[1-(5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутіл]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



(1) 1-(5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутан-1-ол

До розчину (20 мл) 5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-карбальдегіду (1,00 г), синтезованого в Прикладі А88(2) в тетрагідрофурані додавали 1,0М розчин (10,3 мл) ізобутилмагнійброміду в тетрагідрофурані при 0 °C і суміш перемішували протягом 1 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом.

Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (20% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (650 мг, 50%), як безбарвне масло.

5  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,91 - 0,98 (м, 6 Н), 1,53 - 1,70 (м, 1 Н), 1,71 - 1,97 (м, 3 Н), 2,22 (с, 3 Н), 4,89 - 4,98 (м, 1 Н), 7,19 - 7,23 (м, 1 Н), 7,31 - 7,35 (м, 1 Н), 7,43 (д,  $J=2,2$  Гц, 1 Н).

(2)5-хлор-2-(1-хлор-3-метилбутил)-3-метил-1-бензофуран

10 До розчину (10 мл) 1-(5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутан-1-олу (650 мг), синтезованого вище, в толуолі додавали тіонілхлорид (225 мкл) і суміш перемішували при 50 °С протягом 2 г. Реакційну суміш виливали у охолоджений льодом насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (668 мг, 96%), як блідо-жовте масло.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,93 (д,  $J=2,5$  Гц, 3 Н), 0,95 (д,  $J=2,7$  Гц, 3 Н), 1,58 - 1,74 (м, 1 Н), 2,06 - 2,21 (м, 2 Н), 2,23 (с, 3 Н), 5,17 (т,  $J=8,0$  Гц, 1 Н), 7,22 - 7,27 (м, 1 Н), 7,34 - 7,38 (м, 1 Н), 7,44 (д,  $J=2,2$  Гц, 1 Н).

(3)4-[[1-(5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]бензойна кислота

20 До суміші 5-хлор-2-(1-хлор-3-метилбутил)-3-метил-1-бензофурану (668 мг), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (410 мг), йодиду натрію (737 мг) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали карбонат натрію (521 мг) і суміш перемішували при 80 °С протягом 8 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (15% етилацетат/гексан) одержуючи жовте масло. До суміші одержаного масла, тетрагідрофурану (10

25 мл) і етанолу (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (10,0 мл), суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 8 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл), і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (10,0 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (394 мг, 43%), як блідо-жовту тверду речовину.

30  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,92 (д,  $J=6,6$  Гц, 3 Н), 1,01 (д,  $J=6,6$  Гц, 3 Н), 1,47 - 1,65 (м, 1 Н), 1,87 (т,  $J=7,4$  Гц, 2 Н), 2,27 (с, 3 Н), 4,75 (т,  $J=7,4$  Гц, 1 Н), 6,58 (д,  $J=8,7$  Гц, 2 Н), 7,16 - 7,21 (м, 1 Н), 7,27 - 7,31 (м, 1 Н), 7,40 (д,  $J=2,1$  Гц, 1 Н), 7,86 (д,  $J=8,7$  Гц, 2 Н).

(4) етил 3-[[[4-[[1-(5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноат

35 До суміші 4-[[1-(5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]бензойної кислоти (180 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру  $\beta$ -аланіну (112 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (111 мг), триетиламіну (202 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (139 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 днів. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (50% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (196 мг, 86%), як безбарвне масло.

45  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,91 (д,  $J=6,3$  Гц, 3 Н), 1,00 (д,  $J=6,6$  Гц, 3 Н), 1,25 (т,  $J=7,1$  Гц, 3 Н), 1,48 - 1,64 (м, 1 Н), 1,85 (т,  $J=7,3$  Гц, 2 Н), 2,25 (с, 3 Н), 2,55 - 2,62 (м, 2 Н), 3,61 - 3,69 (м, 2 Н), 4,13 (к,  $J=7,1$  Гц, 2 Н), 4,30 - 4,39 (м, 1 Н), 4,65 - 4,76 (м, 1 Н), 6,53 - 6,65 (м, 3 Н), 7,13 - 7,19 (м, 1 Н), 7,23 - 7,29 (м, 1 Н), 7,38 (д,  $J=2,2$  Гц, 1 Н), 7,55 (д,  $J=8,8$  Гц, 2 Н).

(5)3-[[[4-[[1-(5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-

50 метилбутил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[[4-[[1-(5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноату (196 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,50 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували при

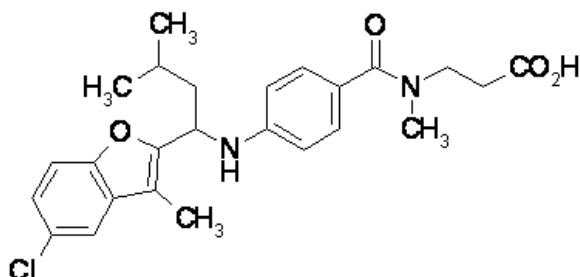
55 пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл), і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (1,50 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (170 мг, 92%), як білу тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,91 (д,  $J=6,8$  Гц, 3 Н), 1,00 (д,  $J=6,4$  Гц, 3 Н), 1,48 - 1,63 (м, 1 Н), 1,85 (т,  $J=7,5$  Гц, 2 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,64 (т,  $J=5,9$  Гц, 2 Н), 3,60 - 3,69 (м, 2 Н), 4,70 (т,  $J=7,5$

Гц, 1 Н), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,62 (т, J=6,1 Гц, 1 Н), 7,14 - 7,19 (м, 1 Н), 7,24 - 7,29 (м, 1 Н), 7,38 (д, J=1,9 Гц, 1 Н), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад A101

3-[[4-[[1-(5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[4-[[1-(5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

До суміші 4-[[1-(5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]бензойної кислоти (180 мг), синтезованої в Прикладі A100(3), етил 3-(метиламіно)пропаноату (95,2 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (111 мг), триетиламіну (202 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміду (139 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 днів. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (55% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (199 мг, 85%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (д, J=6,6 Гц, 3 Н), 1,00 (д, J=6,6 Гц, 3 Н), 1,23 (т, J=7,1 Гц, 3 Н), 1,49 - 1,64 (м, 1 Н), 1,84 (т, J=7,3 Гц, 2 Н), 2,25 (с, 3 Н), 2,56 - 2,67 (м, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,06 - 4,17 (м, 2 Н), 4,19 - 4,29 (м, 1 Н), 4,63 - 4,73 (м, 1 Н), 6,56 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,14 - 7,19 (м, 1 Н), 7,22 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,25 - 7,29 (м, 1 Н), 7,38 (д, J=2,2 Гц, 1 Н).

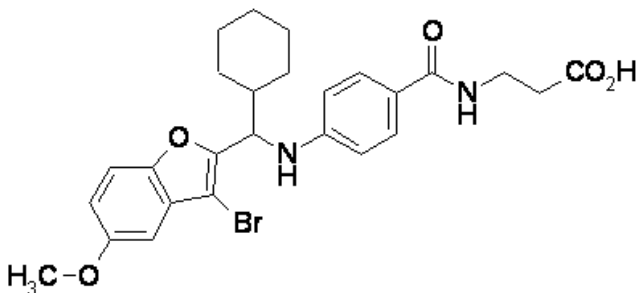
(2) 3-[[4-[[1-(5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[1-(5-хлор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-3-метилбутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (199 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,50 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,50 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (174 мг, 93%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,00 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,48 - 1,64 (м, 1 Н), 1,85 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 2,25 (с, 3 Н), 2,67 (т, J=6,3 Гц, 2 Н), 3,04 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=6,3 Гц, 2 Н), 4,69 (т, J=7,6 Гц, 1 Н), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,15 - 7,20 (м, 1 Н), 7,22 - 7,31 (м, 3 Н), 7,39 (д, J=1,9 Гц, 1 Н).

Приклад A102

3-[[4-[[3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



## (1) N,5-диметокси-N-метил-1-бензофуран-2-карбоксамід

До розчину (100 мл) 2-гідрокси-5-метоксибензальдегіду (10,0 г) в N,N-диметилформаміді додавали 2-хлор-N-метокси-N-метилацетамід (12,1 г), йодид натрію (24,0 г) і карбонат калію (22,1 г) і суміш перемішували при 50 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і нерозчинний матеріал відфільтровували. До фільтрату додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (9,82 мл) і суміш перемішували при 120 °С протягом 2 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (40% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (9,42 г, 61%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,42 (с, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H), 7,01 - 7,06 (м, 1 H), 7,07 - 7,09 (м, 1 H), 7,43 - 7,45 (м, 1 H), 7,46 - 7,51 (м, 1 H).

## (2) 3-бром-N,5-диметокси-N-метил-1-бензофуран-2-карбоксамід

До розчину (100 мл) N,5-диметокси-N-метил-1-бензофуран-2-карбоксаміду (9,24 г), синтезованого вище, в оцтовій кислоті по краплям додавали бром (2,21 мл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Одержаний осад збирали фільтруванням і промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (9,48 г, 77%) як оранжеву тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,43 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H), 3,95 (с, 3 H), 7,09 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 7,46 - 7,54 (м, 2 H).

## (3) 3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-карбальдегід

До розчину (40 мл) 3-бром-N,5-диметокси-N-метил-1-бензофуран-2-карбоксаміду (4,00 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали алюмогідрид літію (241 мг) при 0 °С, і суміш перемішували протягом 1 г. Додавали ще алюмогідрид літію (241 мг), і суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (20% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (880 мг, 27%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,96 (с, 3 H), 7,17 (д, J=9,1 Гц, 1 H), 7,48 - 7,53 (м, 1 H), 7,55 - 7,56 (м, 1 H), 9,85 (с, 1 H).

## (4) (3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метанол

До розчину (50 мл) 3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-карбальдегіду (2,26 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали 1,0M розчин (13,3 мл) циклогексилмагнійброміду в тетрагідрофурані при -78 °С і суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хв потім при 0 °С протягом 1 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції, тетрагідрофуран упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (20% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,82 г, 67%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,99 - 1,37 (м, 5 H), 1,49 - 1,60 (м, 1 H), 1,62 - 2,02 (м, 6 H), 3,93 (с, 3 H), 4,53 (т, J=6,0 Гц, 1 H), 6,63 (с, 1 H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 1 H).

## (5) 3-бром-2-[хлор(циклогексил)метил]-5-метокси-1-бензофуран

До розчину (20 мл) (3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метанолу (1,82 г), синтезованого вище, в толуолі додавали тіонілхлорид (469 мкл) і суміш перемішували при 100 °С протягом 1,5 г. Реакційну суміш виливали у охолоджений льодом насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,73 г, 90%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,98 - 1,39 (м, 5 H), 1,51 - 1,87 (м, 4 H), 2,03 - 2,21 (м, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 4,74 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 6,68 (с, 1 H), 6,92 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1 H).

(6) 4-[(3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил]амінобензойна кислота До суміші 3-бром-2-[хлор(циклогексил)метил]-5-метокси-1-бензофурану (1,73 г), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (878 мг), йодиду натрію (1,45 г) і N,N-диметилформаміду (30 мл) додавали карбонат натрію (1,03 г) і суміш перемішували при 80 °С протягом 8 г. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (25%

етилацетат/гексан) одержуючи жовте масло. До суміші одержаного масла, тетрагідрофурану (10 мл) і етанолу (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (10,0 мл), суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу

кислоту (10,0 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (318 мг, 14%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,04 - 1,37 (м, 5 Н), 1,55 - 1,86 (м, 4 Н), 1,87 - 2,02 (м, 2 Н), 3,90 (с, 3 Н), 4,44 (д, J=6,6 Гц, 1 Н), 6,56 (с, 1 Н), 6,61 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 6,87 (д, J=9,0 Гц, 1 Н), 7,29 - 7,35 (м, 1 Н), 7,87 (д, J=8,9 Гц, 2 Н).

3-{{(4-{{(3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)}(циклогексил)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропаноат

До суміші 4-{{(3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)}(циклогексил)метил}аміно}бензойної кислоти (125 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (63,0 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (62,9 мг), триетиламін (114 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (78,6 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (50% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (134 мг, 88%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,03 - 1,37 (м, 8 Н), 1,54 - 1,85 (м, 4 Н), 1,87 - 1,99 (м, 2 Н), 2,56 - 2,61 (м, 2 Н), 3,62 - 3,70 (м, 2 Н), 3,90 (с, 3 Н), 4,14 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,36 - 4,41 (м, 2 Н), 6,53 (д, J=0,8 Гц, 1 Н), 6,56 - 6,64 (м, 3 Н), 6,86 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,29 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1 Н), 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

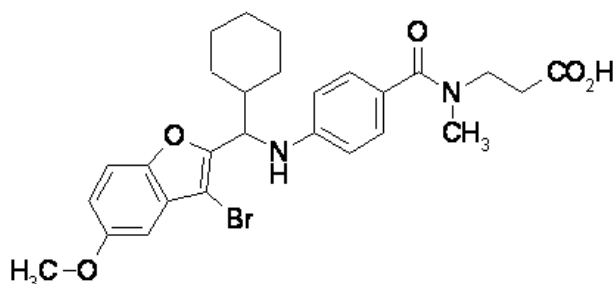
(8)3-{{(4-{{(3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)}(циклогексил)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-{{(4-{{(3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)}(циклогексил)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропаноату (134 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (116 мг, 91%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,35 (м, 5 Н), 1,53 - 1,84 (м, 4 Н), 1,84 - 1,99 (м, 2 Н), 2,61 (т, J=5,7 Гц, 2 Н), 3,59 - 3,68 (м, 2 Н), 3,89 (с, 3 Н), 4,38 (д, J=6,4 Гц, 1 Н), 6,52 - 6,66 (м, 4 Н), 6,85 (д, J=8,9 Гц, 1 Н), 7,30 (дд, J=8,9, 0,8 Гц, 1 Н), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад A103

3-{{(4-{{(3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)}(циклогексил)метил}аміно}феніл)карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота



(1) етил 3-{{(4-{{(3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)}(циклогексил)метил}аміно}феніл)карбоніл}(метил)аміно}пропаноат

До суміші 4-{{(3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)}(циклогексил)метил}аміно}бензойної кислоти (125 мг), синтезованої в Прикладі A102(6), етил 3-(метиламіно)пропаноату (53,8 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (62,9 мг), триетиламіну (114 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (78,6 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим

водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (35% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (124 мг, 79%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,04 - 1,36 (м, 8 Н), 1,55 - 1,85 (м, 4 Н), 1,86 - 2,00 (м, 2 Н), 2,62 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,02 (с, 3 Н), 3,72 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,91 (с, 3 Н), 4,12 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,24 - 4,41 (м, 2 Н), 6,54 - 6,55 (м, 1 Н), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 6,86 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 7,30 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1 Н).

(2)3-[[4-[[3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-

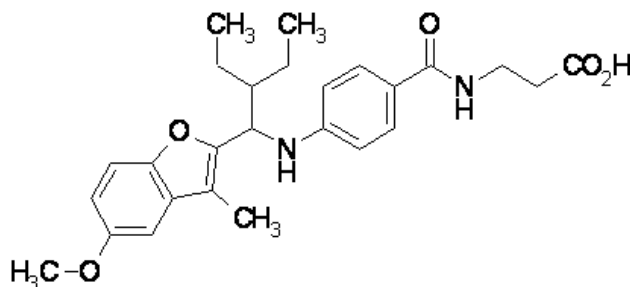
іл)(циклогексил)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноату (124 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в етанолі (5 мл), додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (500 мкл) і суміш концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (5 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (500 мкл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (107 мг, 91%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,03 - 1,36 (м, 5 Н), 1,53 - 1,84 (м, 4 Н), 1,85 - 2,00 (м, 2 Н), 2,62 - 2,75 (м, 2 Н), 3,05 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,90 (с, 3 Н), 4,37 (д, J=6,4 Гц, 1 Н), 6,55 (с, 1 Н), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,87 (д, J=8,9 Гц, 1 Н), 7,22 - 7,35 (м, 3 Н).

Приклад A104

3-[[4-[[2-етил-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно}феніл)карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1)(2-ацетил-4-метоксифенокси)оцтова кислота

До суміші 1-(2-гідрокси-5-метоксифеніл)етанону (25,0 г), метилбромацетату (15,5 мл) і N,N-диметилформаміду (250 мл) додавали карбонат калію (31,1 г) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Нерозчинний матеріал відфільтровували, до фільтрату додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи коричневу тверду речовину. До суміші одержаної твердої речовини, тетрагідрофурану (300 мл) і етанолу (300 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (300 мл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували при пониженому тиску. До залишку при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (300 мл) і одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (34,2 г, кількісно), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,67 (с, 3 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,72 (с, 2 Н), 6,92 (д, J=9,0 Гц, 1 Н), 7,04 - 7,09 (м, 1 Н), 7,29 (д, J=3,0 Гц, 1 Н).

(2)5-метокси-3-метил-1-бензофуран

Суміш (2-ацетил-4-метоксифенокси)оцтової кислоти (10,0 г), синтезованої вище, оцтового ангідриду (18,3 г) і оцтової кислоти (100 мл) перемішували при 110 °С протягом 5 г, виливали у воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (5% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (5,87 г, 81%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,21 (д, J=1,1 Гц, 3 Н), 3,86 (с, 3 Н), 6,85 - 6,91 (м, 1 Н), 6,95 (д, J=2,7 Гц, 1 Н), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,35 - 7,39 (м, 1 Н).

(3) 2-етил-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутан-1-он

До суміші 5-метокси-3-метил-1-бензофурану (2,00 г), синтезованого вище, 2-етилбутаноїлхлориду (1,85 мл) і нітрометану (30 мл) додавали хлорид алюмінію (3,28 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. До гасіння реакції додавали воду і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (6% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,12 г, 97%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,86 - 0,95 (м, 6 Н), 1,52 - 1,66 (м, 2 Н), 1,72 - 1,88 (м, 2 Н), 2,59 (с, 3 Н), 3,29 - 3,41 (м, 1 Н), 3,88 (с, 3 Н), 7,00 - 7,02 (м, 1 Н), 7,06 - 7,11 (м, 1 Н), 7,37 - 7,42 (м, 1 Н).

(4) метил 4-([2-етил-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно)бензоат

До суміші 2-етил-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутан-1-ону (800 мг), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (464 мг), триетиламіну (3,43 мл) і метиленхлориду (10 мл) додавали хлорид титану (IV) (404 мкл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері аргону. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, метиленхлорид упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (20 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (882 мкл) і ціаноборгідрид натрію (386 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (20% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (718 мг, 59%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 (т, J=7,4 Гц, 3 Н), 0,95 (т, J=7,3 Гц, 3 Н), 1,14 - 1,74 (м, 4 Н), 1,81 - 1,95 (м, 1 Н), 2,23 (с, 3 Н), 3,81 (с, 3 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,47 - 4,53 (м, 1 Н), 4,59 (т, J=8,1 Гц, 1 Н), 6,56 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 6,81 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1 Н), 6,86 (д, J=2,6 Гц, 1 Н), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

(5) 4-([2-етил-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно)бензойна кислота

До суміші метил 4-([2-етил-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно)бензоату (718 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (5,00 мл), суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (5,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (574 мг, 83%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 (т, J=7,4 Гц, 3 Н), 0,95 (т, J=7,3 Гц, 3 Н), 1,16 - 1,74 (м, 4 Н), 1,82 - 1,95 (м, 1 Н), 2,24 (с, 3 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,54 - 4,66 (м, 2 Н), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 6,83 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1 Н), 6,88 (д, J=2,6 Гц, 1 Н), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,85 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

(6) етил 3-([4-([2-етил-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно)феніл]карбоніл)амінопропаноат

До суміші 4-([2-етил-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно)бензойної кислоти (250 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (151 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (151 мг), триетиламіну (275 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (188 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (55% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (85,0 мг, 27%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,87 (т, J=7,4 Гц, 3 Н), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3 Н), 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3 Н), 1,30 - 1,74 (м, 4 Н), 1,81 - 1,93 (м, 1 Н), 2,23 (с, 3 Н), 2,54 - 2,62 (м, 2 Н), 3,65 (к, J=6,1 Гц, 2 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,13 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,40 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 4,52 - 4,60 (м, 1 Н), 6,53 - 6,62 (м, 3 Н), 6,78 - 6,84 (м, 1 Н), 6,86 (д, J=2,7 Гц, 1 Н), 7,22 (с, 1 Н), 7,54 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

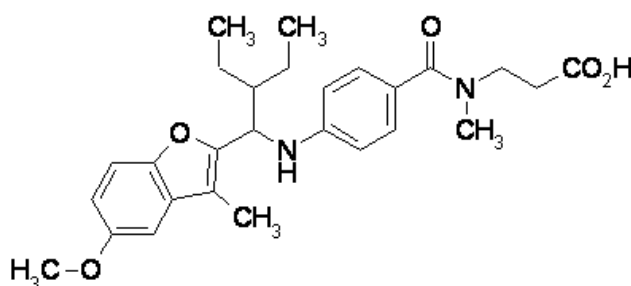
(7)3-[[4-[[2-етил-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[2-етил-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропаноату (85,0 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (75,4 мг, 94%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,84 (т, J=7,3 Гц, 3 H), 0,94 (т, J=7,3 Гц, 3 H), 1,14 - 1,72 (м, 4 H), 1,79 - 1,93 (м, 1 H), 2,22 (с, 3 H), 2,62 (т, J=5,7 Гц, 2 H), 3,58 - 3,68 (м, 2 H), 3,82 (с, 3 H), 4,57 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 6,52 - 6,62 (м, 3 H), 6,81 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1 H), 6,86 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 7,24 (д, J=8,9 Гц, 1 H), 7,52 (д, J=8,9 Гц, 2 H).

Приклад A105

3-[[4-[[2-етил-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



(1) етил 3-[[4-[[2-етил-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат

До суміші 4-[[2-етил-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]бензойної кислоти (250 мг), синтезованої в Прикладі A104(5), етил 3-(метиламіно)пропаноату (129 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (151 мг), триетиламіну (275 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (188 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (55% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (261 мг, 81%), як біло-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 1,23 (т, J=7,1 Гц, 3 H), 1,29 - 1,73 (м, 4 H), 1,79 - 1,93 (м, 1 H), 2,22 (с, 3 H), 2,61 (т, J=7,1 Гц, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,70 (т, J=7,1 Гц, 2 H), 3,83 (с, 3 H), 4,11 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 4,28 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 4,50 - 4,58 (м, 1 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,79 - 6,83 (м, 1 H), 6,86 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 7,20 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 1 H).

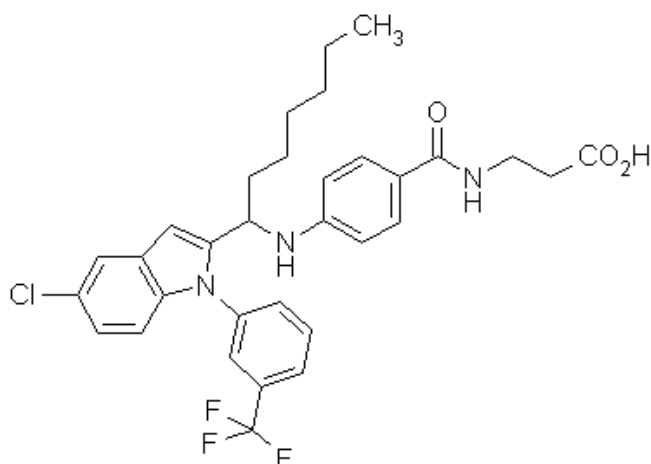
(2)3-[[4-[[2-етил-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[2-етил-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноату (261 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (231 мг, 94%), як біло-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 (т, J=7,3 Гц, 3 H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3 H), 1,15 - 1,73 (м, 4 H), 1,80 - 1,93 (м, 1 H), 2,23 (с, 3 H), 2,65 (т, J=6,6 Гц, 2 H), 3,03 (с, 3 H), 3,69 (т, J=6,6 Гц, 2 H), 3,83 (с, 3 H), 4,55 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 6,56 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 6,82 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1 H), 6,87 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 7,20 - 7,28 (м, 3 H).

Приклад A106

3-[[4-[[1-(5-хлор-1-[3-(трифторметил)феніл]-1H-індол-2-іл)гептил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1)-5-хлор-N-метокси-N-метил-1H-індол-2-карбоксамід

До суміші 5-хлор-1H-індол-2-карбонової кислоти (15,0 г), N,O-диметилгідроксиаміну  
 5 гідрохлориду (8,97 г), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (14,1 г), триетиламіну (25,6 мл) і  
 N,N-диметилформаміду (200 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-  
 диметиламінопропіл)карбодііміду (17,6 г) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній  
 температурі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту одержаний осад збирали  
 10 фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (15,5 г, 84%), як блідо-  
 коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,43 (с, 3 H), 3,85 (с, 3 H), 7,14 - 7,18 (м, 1 H), 7,25 (дд, J=8,7,  
 1,9 Гц, 1 H), 7,36 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,66 (д, J=1,9 Гц, 1 H), 9,32 (шс, 1 H).

(2)-1-(5-хлор-1H-індол-2-іл)гептан-1-он

До розчину (100 мл) 5-хлор-N-метокси-N-метил-1H-індол-2-карбоксаміду (9,14 г),  
 15 синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали 2,3М розчин (50,0 мл) гексиллітію в гексані  
 при -78 °С і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 1,5 г. Додавали ще 2,3М розчин  
 (38,3 мл) гексиллітію в гексані і суміш перемішували при -78 °С протягом 2 г. До гасіння реакції  
 додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали  
 20 насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску.  
 Залишок промивали гексаном одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (6,90 г, 68%), як  
 блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,86 - 0,95 (м, 3 H), 1,26 - 1,48 (м, 6 H), 1,71 - 1,85 (м, 2 H),  
 2,92 (т, J=7,7 Гц, 2 H), 7,11 - 7,14 (м, 1 H), 7,29 (дд, J=8,8, 1,9 Гц, 1 H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,66  
 - 7,70 (м, 1 H), 9,05 - 9,19 (м, 1 H).

(3)-1-(5-хлор-1-[3-(трифторметил)феніл]-1H-індол-2-іл)гептан-1-он

Суміш 1-(5-хлор-1H-індол-2-іл)гептан-1-ону (9,14 г), синтезованого вище, 3-  
 йодбензотрифториду (1,97 мл), броміду міді (I) (327 мг), карбонату калію (2,36 г) і N-метил-2-  
 піролідону (30 мл) деаерували і суміш перемішували в атмосфері аргону при 180 °С протягом 1  
 дня. До реакційної суміші додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували  
 30 етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і  
 концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на  
 силікагелі (10% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,78 г,  
 17%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,84 - 0,92 (м, 3 H), 1,22 - 1,41 (м, 6 H), 1,62 - 1,74 (м, 2 H),  
 35 2,90 - 2,97 (м, 2 H), 6,95 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,25 (дд, J=8,8, 1,9 Гц, 1 H), 7,35 (с, 1 H), 7,42 - 7,47 (м,  
 1 H), 7,49 - 7,53 (м, 1 H), 7,59 - 7,66 (м, 1 H), 7,69 - 7,74 (м, 2 H).

(4) метил 4-[(1-(5-хлор-1-[3-(трифторметил)феніл]-1H-індол-2-іл)гептил)аміно]бензоат

До суміші 1-(5-хлор-1-[3-(трифторметил)феніл]-1H-індол-2-іл)гептан-1-ону (709 мг),  
 синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (263 мг), триетиламіну (1,94 мл) і метиленхлориду  
 40 (10 мл) додавали хлорид титану (IV) (229 мкл) і суміш перемішували в атмосфері аргону  
 протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин  
 гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали  
 насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску  
 одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (10 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані  
 45 додавали оцтову кислоту (498 мкл) і ціаноборгідрид натрію (219 мг) і суміш перемішували при  
 кімнатній температурі протягом 1,5 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин

гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (15% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (645 мг, 68%), як коричневе масло.

5  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,84 (т,  $J=6,9$  Гц, 3 Н), 1,12 - 1,41 (м, 8 Н), 1,74 - 1,93 (м, 2 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,03 - 4,15 (м, 1 Н), 4,41 - 4,52 (м, 1 Н), 6,33 (д,  $J=8,8$  Гц, 2 Н), 6,57 (с, 1 Н), 6,88 (д,  $J=8,8$  Гц, 1 Н), 7,09 (дд,  $J=8,8$ , 1,9 Гц, 1 Н), 7,45 - 7,52 (м, 1 Н), 7,54 - 7,65 (м, 3 Н), 7,68 - 7,79 (м, 3 Н).

10 (5)4-[(1-{5-хлор-1-[3-(трифторметил)феніл]-1Н-індол-2-іл}гептил)аміно]бензойна кислота  
До суміші метил 4-[(1-{5-хлор-1-[3-(трифторметил)феніл]-1Н-індол-2-іл}гептил)аміно]бензоату (645 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (5,00 мл), суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (5,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (589 мг, 94%), як білу тверду речовину.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,80 (т,  $J=6,8$  Гц, 3 Н), 1,03 - 1,34 (м, 6 Н), 1,63 - 1,83 (м, 2 Н), 4,29 - 4,44 (м, 1 Н), 6,18 (д,  $J=8,3$  Гц, 2 Н), 6,49 (с, 1 Н), 6,82 (д,  $J=8,5$  Гц, 1 Н), 7,02 (дд,  $J=8,5$ , 1,9 Гц, 1 Н), 7,34 - 7,56 (м, 4 Н), 7,60 (д,  $J=7,6$  Гц, 1 Н), 7,70 (д,  $J=8,3$  Гц, 2 Н).

20 (6) етил 3-[(4-[(1-{5-хлор-1-[3-(трифторметил)феніл]-1Н-індол-2-іл}гептил)аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропаноат

До суміші 4-[(1-{5-хлор-1-[3-(трифторметил)феніл]-1Н-індол-2-іл}гептил)аміно]бензойної кислоти (250 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру  $\beta$ -аланіну (109 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (109 мг), триетиламіну (198 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (136 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (50% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (272 мг, 92%), як блідо-жовте масло.

30  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,83 (т,  $J=6,7$  Гц, 3 Н), 1,11 - 1,39 (м, 11 Н), 1,75 - 1,90 (м, 2 Н), 2,60 (т,  $J=5,8$  Гц, 2 Н), 3,63 - 3,72 (м, 2 Н), 3,93 - 4,04 (м, 1 Н), 4,15 (к,  $J=7,1$  Гц, 2 Н), 4,38 - 4,50 (м, 1 Н), 6,35 (д,  $J=8,5$  Гц, 2 Н), 6,53 - 6,64 (м, 2 Н), 6,87 (д,  $J=8,6$  Гц, 1 Н), 7,08 (дд,  $J=8,6$ , 2,1 Гц, 1 Н), 7,45 - 7,66 (м, 6 Н), 7,70 (д,  $J=7,1$  Гц, 1 Н).

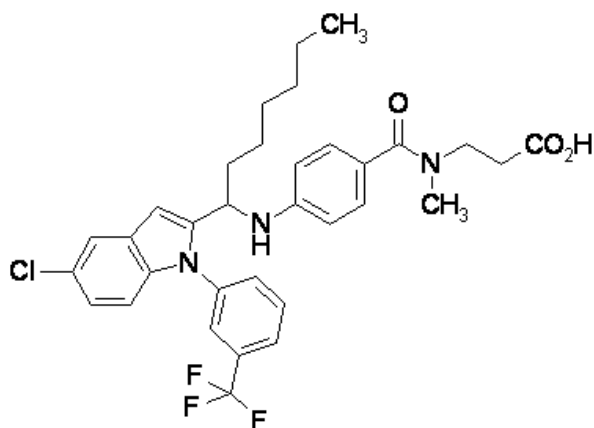
35 (7)3-[(4-[(1-{5-хлор-1-[3-(трифторметил)феніл]-1Н-індол-2-іл}гептил)аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[(4-[(1-{5-хлор-1-[3-(трифторметил)феніл]-1Н-індол-2-іл}гептил)аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропаноату (273 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (5,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (5,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (253 мг, 97%), як білу тверду речовину.

45  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,78 (т,  $J=6,8$  Гц, 3 Н), 1,01 - 1,32 (м, 8 Н), 1,64 - 1,78 (м, 2 Н), 2,30 - 2,43 (м, 2 Н), 3,37 - 3,53 (м, 2 Н), 4,29 - 4,43 (м, 1 Н), 6,27 (д,  $J=8,7$  Гц, 2 Н), 6,47 (с, 1 Н), 6,76 - 6,89 (м, 2 Н), 7,00 (дд,  $J=8,7$ , 1,9 Гц, 1 Н), 7,39 - 7,59 (м, 6 Н), 7,63 (д,  $J=7,6$  Гц, 1 Н).

Приклад А107

50 3-[(4-[(1-{5-хлор-1-[3-(трифторметил)феніл]-1Н-індол-2-іл}гептил)аміно]феніл]карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-(((4-((1-(5-хлор-1-[3-(трифторметил)феніл]-1H-індол-2-іл)гептил)аміно)феніл)карбоніл)(метил)аміно)пропаноат

5 До суміші 4-((1-(5-хлор-1-[3-(трифторметил)феніл]-1H-індол-2-іл)гептил)аміно)бензойної кислоти (250 мг), синтезованої в Прикладі A106(5), етил 3-(метиламіно)пропаноату (93,1 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (109 мг), триетиламіну (198 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (136 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. До гасіння реакції додавали 1N

10 хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (40% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (254 мг, 84%), як блідо-жовте масло.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,83 (т, J=6,9 Гц, 3 H), 1,11 - 1,37 (м, 11 H), 1,76 - 1,86 (м, 2 H), 2,62 (т, J=7,3 Гц, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,72 (т, J=7,3 Гц, 2 H), 3,88 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 4,07 - 4,17 (м, 2 H), 4,35 - 4,46 (м, 1 H), 6,34 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 6,56 (с, 1 H), 6,88 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,08 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1 H), 7,17 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,51 (д, J=7,7 Гц, 1 H), 7,56 (д, J=2,0 Гц, 1 H), 7,57 - 7,66 (м, 2 H), 7,71 (д, J=7,7 Гц, 1 H).

20 (2)3-(((4-((1-(5-хлор-1-[3-(трифторметил)феніл]-1H-індол-2-іл)гептил)аміно)феніл)карбоніл)(метил)аміно)пропанова кислота

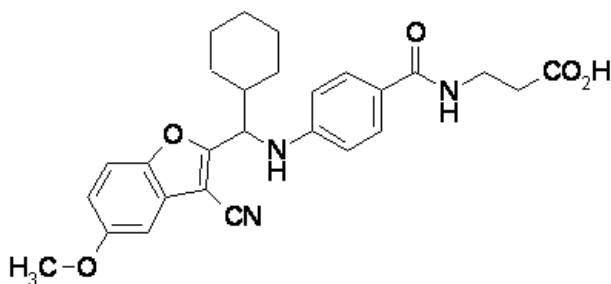
До суміші етил 3-(((4-((1-(5-хлор-1-[3-(трифторметил)феніл]-1H-індол-2-іл)гептил)аміно)феніл)карбоніл)(метил)аміно)пропаноату (254 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00

25 мл), суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (223 мг, 92%), як білу тверду речовину.

30 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,81 (т, J=6,8 Гц, 3 H), 1,06 - 1,35 (м, 8 H), 1,70 - 1,82 (м, 2 H), 2,39 - 2,49 (м, 2 H), 2,92 (с, 3 H), 3,51 - 3,72 (м, 2 H), 4,38 (т, J=6,8 Гц, 1 H), 6,32 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 6,53 (с, 1 H), 6,86 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,05 (дд, J=8,7, 1,9 Гц, 1 H), 7,14 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,47 - 7,55 (м, 2 H), 7,55 - 7,67 (м, 2 H), 7,70 (д, J=7,6 Гц, 1 H).

Приклад A108

35 3-(((4-((3-ціано-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил)аміно)феніл)карбоніл)аміно)пропанова кислота



(1)(3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метанон

До суміші диметилсульфоксиду (831 мл) і тетрагідрофурану (20 мл) додавали ангідрид трифтороцтової кислоти (1,63 мл) при -78 °С, суміш перемішували протягом 30 хв і додавали розчин (20 мл) (3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метанолу (2,03 г), синтезованого в Прикладі А102(4), в тетрагідрофурані. Реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при -78 °С протягом 1 г, додавали триетиламін (3,33 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (15% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,52 г, 75%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,20 - 1,63 (м, 5 Н), 1,70 - 1,81 (м, 1 Н), 1,82 - 2,00 (м, 4 Н), 3,13 - 3,24 (м, 1 Н), 3,95 (с, 3 Н), 7,12 (д, J=9,3 Гц, 1 Н), 7,46 - 7,50 (м, 2 Н).

(2) метил 4-[[3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил]аміно}бензоат

До суміші (3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метанолу (1,52 г), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (682 мг), триетиламіну (5,03 мл) і метиленхлориду (20 мл) додавали хлорид титану (IV) (593 мкл) і суміш перемішували в атмосфері аргону протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (20 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (1,29 мл) і ціаноборгідрид натрію (567 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, тетрагідрофуран упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (25% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,46 г, 69%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,03 - 1,38 (м, 5 Н), 1,54 - 1,85 (м, 4 Н), 1,85 - 2,01 (м, 2 Н), 3,82 (с, 3 Н), 3,90 (с, 3 Н), 4,36 - 4,56 (м, 2 Н), 6,54 (с, 1 Н), 6,58 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 6,86 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,81 (д, J=9,0 Гц, 2 Н).

(3) 4-[[3-ціано-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил]аміно}бензойної кислоти

До суміші метил 4-[[3-бром-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил]аміно}бензоату (1,46 г), синтезованого вище, ціаніду цинку (362 мг) і N,N-диметилформаміду (30 мл) додавали тетаркіс(трифенілфосфін)паладій (0) (357 мг), і після деарації суміш перемішували в атмосфері аргону при 80 °С протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (40% етилацетат/гексан) одержуючи жовту тверду речовину. До розчину (10 мл) одержаної твердої речовини в тетрагідрофурані додавали 1N водний розчин гідроксиду літію (2,88 мл) і суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником. До реакційної суміші додавали етанол (10 мл) і воду (10 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником 3 г. Додавали ще 1N водний розчин гідроксиду літію (1,44 мл), суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл), і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (4,35 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (547 мг, 94%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,05 - 1,38 (м, 5 Н), 1,53 - 1,87 (м, 4 Н), 1,87 - 2,01 (м, 2 Н), 3,94 (с, 3 Н), 4,42 - 4,60 (м, 2 Н), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 6,68 (д, J=0,8 Гц, 1 Н), 6,84 (д, J=9,1 Гц, 1 Н), 7,53 (дд, J=9,1, 0,8 Гц, 1 Н), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

(4) етил 3-[[4-[[3-ціано-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропаноат

До суміші 4-[[3-ціано-5-метокси-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил]аміно}бензойної кислоти (240 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (137 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (136 мг), триетиламіну (248 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (171 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на

силікагелі (60% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (285 мг, 95%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,05 - 1,37 (м, 8 Н), 1,53 - 1,86 (м, 4 Н), 1,86 - 2,00 (м, 2 Н), 2,59 (т, J=6,3 Гц, 2 Н), 3,62 - 3,70 (м, 2 Н), 3,93 (с, 3 Н), 4,14 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,35 - 4,45 (м, 2 Н), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 6,60 (т, J=5,2 Гц, 1 Н), 6,65 (д, J=0,5 Гц, 1 Н), 6,83 (д, J=9,1 Гц, 1 Н), 7,51 - 7,60 (м, 3 Н).

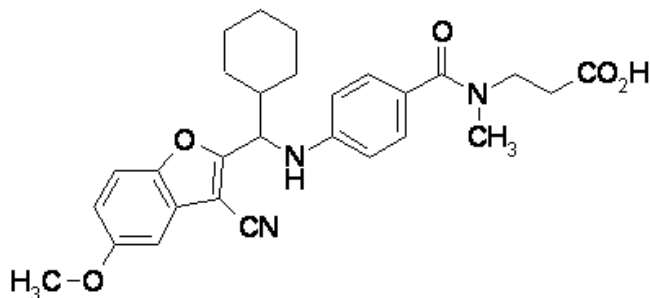
(5)3-[[4-[[3-ціано-5-метокси-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[3-ціано-5-метокси-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноату (285 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (246 мг, 92%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,04 - 1,37 (м, 5 Н), 1,50 - 1,63 (м, 1 Н), 1,63 - 1,85 (м, 3 Н), 1,85 - 2,01 (м, 2 Н), 2,64 (т, J=5,7 Гц, 2 Н), 3,60 - 3,70 (м, 2 Н), 3,93 (с, 3 Н), 4,42 (д, J=6,4 Гц, 1 Н), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,62 - 6,70 (м, 2 Н), 6,83 (д, J=9,2 Гц, 1 Н), 7,50 - 7,59 (м, 3 Н).

Приклад А109

3-[[4-[[3-ціано-5-метокси-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[4-[[3-ціано-5-метокси-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

До суміші 4-[[3-ціано-5-метокси-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]бензойної кислоти (240 мг), синтезованої в Прикладі А108(3), етил 3-(метиламіно)пропаноату (117 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (136 мг), триетиламіну (248 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (171 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (60% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (253 мг, 82%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,04 - 1,36 (м, 8 Н), 1,52 - 1,85 (м, 4 Н), 1,85 - 1,99 (м, 2 Н), 2,62 (т, J=6,9 Гц, 2 Н), 3,02 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=6,9 Гц, 2 Н), 3,94 (с, 3 Н), 4,11 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,27 - 4,33 (м, 1 Н), 4,35 - 4,43 (м, 1 Н), 6,56 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 6,66 - 6,67 (м, 1 Н), 6,83 (д, J=9,1 Гц, 1 Н), 7,23 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,52 (дд, J=9,1, 0,8 Гц, 1 Н).

(2)3-[[4-[[3-ціано-5-метокси-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

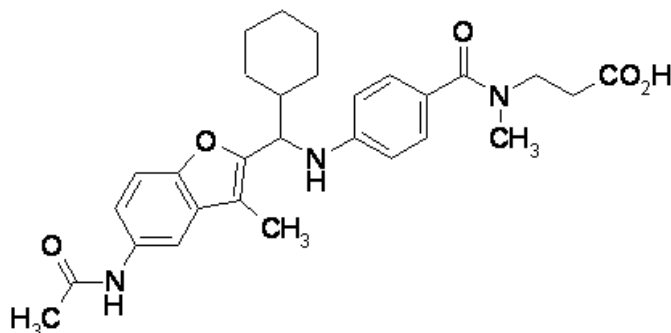
До суміші етил 3-[[4-[[3-ціано-5-метокси-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (253 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (218 мг, 91%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,04 - 1,36 (м, 5 Н), 1,53 - 1,63 (м, 1 Н), 1,63 - 1,84 (м, 3 Н), 1,85 - 2,00 (м, 2 Н), 2,61 - 2,73 (м, 2 Н), 3,05 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=6,6 Гц, 2 Н), 3,94 (с, 3 Н), 4,40 (д,

J=6,4 Гц, 1 Н), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,67 (д, J=0,8 Гц, 1 Н), 6,84 (д, J=9,1 Гц, 1 Н), 7,26 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,55 (дд, J=9,1, 0,8 Гц, 1 Н).

Приклад А110

3-[[4-[[5-(ацетиламіно)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл}(метил)аміно]пропанова кислота



(1)циклогексил(3-метил-5-нітро-1-бензофуран-2-іл)метанон

10 До суміші 2'-гідрокси-5'-нітроацетофенону (5,00 г), 2-бром-1-циклогексилетанону (6,79 г), синтезованого в Прикладі А51(1) і N,N-диметилформаміду (50 мл) додавали карбонат калію (7,63 г) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску.

15 Залишок промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,18 г, 53%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,19 - 1,54 (м, 5 Н), 1,70 - 1,81 (м, 1 Н), 1,82 - 1,92 (м, 2 Н), 1,92 - 2,02 (м, 2 Н), 2,65 (с, 3 Н), 3,24 - 3,36 (м, 1 Н), 7,62 (д, J=9,2 Гц, 1 Н), 8,37 (дд, J=9,2, 2,4 Гц, 1 Н), 8,59 (д, J=2,4 Гц, 1 Н).

20 (2) метил 4-[[циклогексил(3-метил-5-нітро-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}бензоат

До суміші циклогексил(3-метил-5-нітро-1-бензофуран-2-іл)метанону (3,00 г), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (1,57 г), триетиламіну (11,6 мл) і метиленхлориду (40 мл) додавали хлорид титану (IV) (1,37 мл) і суміш перемішували протягом ночі в атмосфері аргону при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (40 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (2,98 мл) і ціаноборгідрид натрію (1,31 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (25% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,66 г, 61%) як оранжеву тверду речовину.

35 <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 1,38 (м, 5 Н), 1,45 - 1,59 (м, 1 Н), 1,62 - 2,01 (м, 4 Н), 2,05 - 2,15 (м, 1 Н), 2,32 (с, 3 Н), 3,81 (с, 3 Н), 4,41 - 4,56 (м, 2 Н), 6,55 (д, J=9,1 Гц, 2 Н), 7,43 (д, J=8,9 Гц, 1 Н), 7,80 (д, J=9,1 Гц, 2 Н), 8,16 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1 Н), 8,36 (д, J=2,4 Гц, 1 Н).

(3)4-[[циклогексил(3-метил-5-нітро-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}бензойна кислота

До суміші метил 4-[[циклогексил(3-метил-5-нітро-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}бензоату (2,66 г), синтезованого вище, тетрагідрофурану (20 мл) і етанолу (20 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (20,0 мл), суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (40 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (20,0 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням і одержану тверду речовину розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску.

45 Залишок промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,22 г, 86%), як блідо-коричнєву тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 1,40 (м, 5 Н), 1,45 - 1,58 (м, 1 Н), 1,63 - 2,02 (м, 4 Н), 2,04 - 2,16 (м, 1 Н), 2,33 (с, 3 Н), 4,48 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 6,57 (д, J=9,1 Гц, 2 Н), 7,43 (д, J=8,9 Гц, 1 Н), 7,86 (д, J=9,1 Гц, 2 Н), 8,17 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1 Н), 8,37 (д, J=2,4 Гц, 1 Н).

(4) етил 3-{{4-{{циклогексил(3-метил-5-нітро-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл}карбоніл}(метил)аміно}пропаноат

До суміші 4-{{циклогексил(3-метил-5-нітро-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}бензойної кислоти (1,54 г), синтезованої вище, етил 3-(метиламіно)пропаноату (593 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (692 мг), триетиламіну (1,26 мл) і N,N-диметилформаміду (15 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (867 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (50% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,41 г, 72%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 1,40 (м, 8 H), 1,44 - 1,56 (м, 1 H), 1,58 - 2,00 (м, 3 H), 2,06 - 2,17 (м, 1 H), 2,31 (с, 3 H), 2,61 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,70 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 4,06 - 4,16 (м, 2 H), 4,28 - 4,34 (м, 1 H), 4,42 (т, J=8,0 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,22 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,43 (д, J=9,1 Гц, 1 H), 8,16 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1 H), 8,35 - 8,37 (м, 1 H).

(5) етил 3-{{4-{{(5-аміно-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил}аміно}феніл}карбоніл}(метил)аміно}пропаноат

До розчину (20 мл) етил 3-{{4-{{циклогексил(3-метил-5-нітро-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл}карбоніл}(метил)аміно}пропаноату (600 мг), синтезованого вище, в етанолі додавали оксид платини (IV) (60,0 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 1 г. Оксид платини відфільтровували і фільтрат концентрували одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (579 мг, кількісно), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,35 (м, 8 H), 1,49 - 1,60 (м, 1 H), 1,60 - 1,95 (м, 4 H), 2,01 - 2,12 (м, 1 H), 2,17 (с, 3 H), 2,61 (т, J=7,1 Гц, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,56 (шс, 2 H), 3,70 (т, J=7,1 Гц, 2 H), 4,11 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 4,30 - 4,34 (м, 2 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,59 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1 H), 6,69 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 7,14 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,20 (д, J=8,7 Гц, 2 H).

(6) етил 3-{{4-{{(5-(ацетиламіно)-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил}аміно}феніл}карбоніл}(метил)аміно}пропаноат

До розчину (10 мл) етил 3-{{4-{{(5-аміно-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил}аміно}феніл}карбоніл}(метил)аміно}пропаноату (480 мг), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали триетиламін (204 мкл) і оцтовий ангідрид (138 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 днів. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (90% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (366 мг, 70%), як біло-коричнєве масло

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 1,38 (м, 8 H), 1,45 - 1,57 (м, 1 H), 1,60 - 1,97 (м, 4 H), 2,01 - 2,13 (м, 1 H), 2,17 (с, 3 H), 2,22 (с, 3 H), 2,61 (т, J=7,1 Гц, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,71 (т, J=7,1 Гц, 2 H), 4,06 - 4,17 (м, 2 H), 4,31 - 4,41 (м, 2 H), 6,55 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,09 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1 H), 7,20 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,39 - 7,50 (м, 1 H), 7,71 (д, J=2,1 Гц, 1 H).

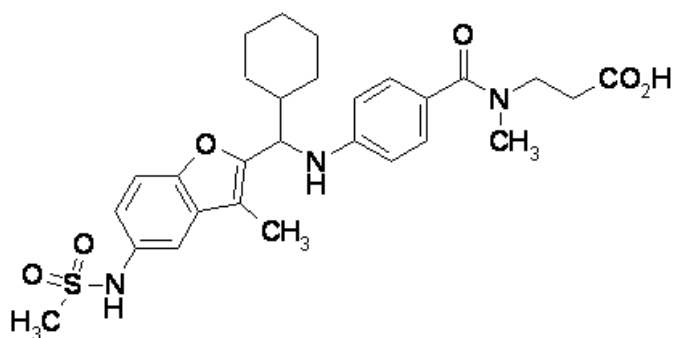
(7) 3-{{4-{{(5-(ацетиламіно)-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил}аміно}феніл}карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-{{4-{{(5-(ацетиламіно)-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил}аміно}феніл}карбоніл}(метил)аміно}пропаноату (366 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду літію (1,00 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. додавали ще 1N водний розчин гідроксиду літію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (292 мг, 84%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,37 (м, 5 H), 1,45 - 1,57 (м, 1 H), 1,60 - 1,99 (м, 4 H), 2,04 - 2,25 (м, 7 H), 2,44 - 2,68 (м, 2 H), 2,99 (с, 3 H), 3,45 - 3,73 (м, 2 H), 4,35 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,54 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,03 - 7,11 (м, 1 H), 7,12 - 7,28 (м, 3 H), 7,57 - 7,68 (м, 2 H).

Приклад А111

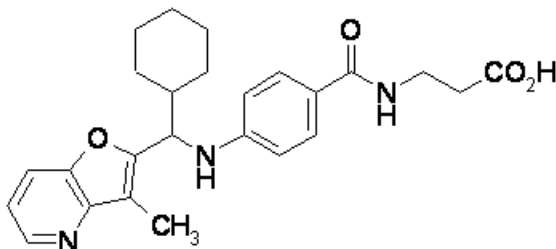
3-{{4-{{(циклогексил{3-метил-5-[(метилсульфоніл)аміно]-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл}карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота



До розчину (10 мл) етил 3-[[[4-[[5-аміно-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (412 мг), синтезованого в Прикладі A110(5), в N,N-диметилацетаміді додавали триетиламін (160 мкл) і метансульфонілхлорид (89,0 мкл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (60% етилацетат/гексан) одержуючи жовте масло. До суміші одержаного масла, тетрагідрофурану (5 мл), етанолу (5 мл) і води (1 мл) додавали 4N водний розчин гідроксиду літію (500 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (379 мг, 91%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 1,39 (м, 5 H), 1,45 - 1,57 (м, 1 H), 1,62 - 1,98 (м, 4 H), 2,06 - 2,15 (м, 1 H), 2,22 (с, 3 H), 2,64 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 2,93 (с, 3 H), 3,03 (с, 3 H), 3,68 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 4,37 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,65 - 6,71 (м, 1 H), 7,06 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1 H), 7,23 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,31 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 7,34 (д, J=2,2 Гц, 1 H).

Приклад A112  
3-[[[4-[[циклогексил(3-метилфуро[3,2-b]піридин-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



(1)циклогексил(3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)метанон

До суміші 1-(3-гідроксипіридин-2-іл)етанону (4,37 г), 2-бром-1-циклогексилетанону (9,82 г), синтезованого в Прикладі A51(1) і N,N-диметилформаміду (50 мл) додавали карбонат калію (13,2 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 днів. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (20% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,09 г, 53%), як коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,19 - 1,59 (м, 5 H), 1,70 - 1,92 (м, 3 H), 1,92 - 2,03 (м, 2 H), 2,69 (с, 3 H), 3,26 - 3,39 (м, 1 H), 7,39 (дд, J=8,3, 4,6 Гц, 1 H), 7,82 (дд, J=8,3, 1,4 Гц, 1 H), 8,65 (дд, J=4,6, 1,4 Гц, 1 H).

(2) метил 4-[[циклогексил(3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)метил]аміно]бензоат

До суміші циклогексил(3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)метанону (1,08 г), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (738 мг), триетиламіну (4,95 мл) і метиленхлориду (20 мл) додавали хлорид титану (IV) (584 мкл) і суміш перемішували в атмосфері аргону протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали

насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (20 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (1,27 мл) і ціаноборгїдрид натрію (558 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, тетрагідрофуран упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (50% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (789 мг, 47%), як блідо-коричнєву тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,99 - 1,38 (м, 5 Н), 1,42 - 1,53 (м, 1 Н), 1,64 - 2,01 (м, 4 Н), 2,06 - 2,16 (м, 1 Н), 2,77 (с, 3 Н), 3,81 (с, 3 Н), 4,50 - 4,63 (м, 2 Н), 6,54 (д, J=9,1 Гц, 2 Н), 7,37 (дд, J=8,2, 5,8 Гц, 1 Н), 7,81 (д, J=9,1 Гц, 2 Н), 7,98 (дд, J=8,2, 1,1 Гц, 1 Н), 8,49 (дд, J=5,8, 1,1 Гц, 1 Н).

(3)4-{{циклогексил(3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)метил}аміно}бензойної кислоти

До суміші метил 4-{{циклогексил(3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)метил}аміно}бензоату (789 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (10 мл) і етанолу (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (10,0 мл), суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (10,0 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (718 мг, 94%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 1,39 (м, 5 Н), 1,47 - 1,60 (м, 1 Н), 1,62 - 2,02 (м, 4 Н), 2,03 - 2,17 (м, 1 Н), 2,38 (с, 3 Н), 4,47 - 4,72 (м, 2 Н), 6,58 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 7,18 (дд, J=8,3, 4,9 Гц, 1 Н), 7,65 (дд, J=8,3, 1,2 Гц, 1 Н), 7,86 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 8,51 (дд, J=4,9, 1,2 Гц, 1 Н).

(4) етил 3-{{(4-{{циклогексил(3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропаноат

До суміші 4-{{циклогексил(3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)метил}аміно}бензойної кислоти (330 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (209 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (208 мг), триетиламіну (379 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід (261 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (383 мг, 91%), як блідо-коричнєве масло

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 1,38 (м, 8 Н), 1,47 - 1,58 (м, 1 Н), 1,61 - 2,00 (м, 4 Н), 2,05 - 2,16 (м, 1 Н), 2,35 (с, 3 Н), 2,58 (т, J=5,8 Гц, 2 Н), 3,61 - 3,69 (м, 2 Н), 4,13 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,42 - 4,52 (м, 2 Н), 6,53 - 6,65 (м, 3 Н), 7,13 (дд, J=8,2, 4,7 Гц, 1 Н), 7,54 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 7,58 - 7,62 (м, 1 Н), 8,45 - 8,49 (м, 1 Н).

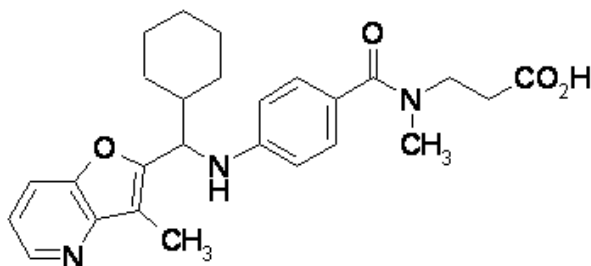
(5)3-{{(4-{{циклогексил(3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-{{(4-{{циклогексил(3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропаноату (383 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (315 мг, 88%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,97 - 1,38 (м, 5 Н), 1,44 - 1,57 (м, 1 Н), 1,61 - 2,00 (м, 4 Н), 2,05 - 2,18 (м, 1 Н), 2,35 (с, 3 Н), 2,64 (т, J=5,7 Гц, 2 Н), 3,56 - 3,78 (м, 2 Н), 4,46 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,72 (т, J=6,1 Гц, 1 Н), 7,18 (дд, J=8,3, 4,9 Гц, 1 Н), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,66 (дд, J=8,3, 1,3 Гц, 1 Н), 8,49 (дд, J=4,9, 1,3 Гц, 1 Н).

Приклад А113

3-{{(4-{{циклогексил(3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота



(1) етил 3-[[[4-[[циклогексил(3-метилфуро[3,2-*b*]піридин-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

До суміші 4-[[циклогексил(3-метилфуро[3,2-*b*]піридин-2-іл)метил]аміно]бензойної кислоти (330 мг), синтезованої в Прикладі A112(3), етил 3-(метиламіно)пропаноату (178 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (208 мг), триетиламіну (379 мкл) і *N,N*-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміду (261 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (80% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (292 мг, 67%), як білдо-коричневе масло

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,97 - 1,38 (м, 8 H), 1,47 - 1,58 (м, 1 H), 1,61 - 2,00 (м, 4 H), 2,05 - 2,16 (м, 1 H), 2,35 (с, 3 H), 2,60 (т, *J*=6,9 Гц, 2 H), 3,00 (с, 3 H), 3,69 (т, *J*=6,9 Гц, 2 H), 4,10 (к, *J*=7,0 Гц, 2 H), 4,35 (д, *J*=8,3 Гц, 1 H), 4,45 (т, *J*=8,3 Гц, 1 H), 6,56 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,13 (дд, *J*=8,2, 4,9 Гц, 1 H), 7,20 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,60 (дд, *J*=8,2, 1,4 Гц, 1 H), 8,47 (дд, *J*=4,9, 1,4 Гц, 1 H).

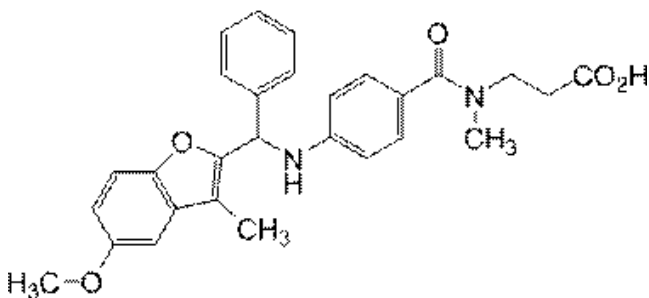
(2)3-[[[4-[[циклогексил(3-метилфуро[3,2-*b*]піридин-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[[4-[[циклогексил(3-метилфуро[3,2-*b*]піридин-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (292 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1*N* водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл), і суміш підкислювали оцтовою кислотою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (278 мг, кількісно), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 1,39 (м, 5 H), 1,47 - 1,58 (м, 1 H), 1,61 - 2,00 (м, 4 H), 2,06 - 2,16 (м, 1 H), 2,34 (с, 3 H), 2,60 - 2,73 (м, 2 H), 3,03 (с, 3 H), 3,70 (т, *J*=6,8 Гц, 2 H), 4,45 (д, *J*=8,0 Гц, 1 H), 6,56 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,17 (дд, *J*=8,2, 4,8 Гц, 1 H), 7,23 (д, *J*=8,5 Гц, 2 H), 7,65 (дд, *J*=8,2, 1,3 Гц, 1 H), 8,50 (дд, *J*=4,8, 1,3 Гц, 1 H).

Приклад A114

3-[[[4-[[5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл](феніл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1)(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(феніл)метанон

До суміші 5-метокси-3-метил-1-бензофурану (2,00 г), синтезованого в Прикладі A104(2), бензоїлхлориду (1,68 мл) і нітрометану (20 мл) додавали хлорид алюмінію (3,28 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До гасіння реакції додавали воду і

реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30% етилацетат/гексан) і ще колонковою хроматографією на силікагелі (20% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,03 г, 62%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,62 (с, 3 H), 3,89 (с, 3 H), 7,05 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 7,10 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1 H), 7,42 (д, J=9,1 Гц, 1 H), 7,47 - 7,63 (м, 3 H), 8,04 - 8,09 (м, 2 H).

(2) метил 4-[[5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл](феніл)метил]амінобензоат

До суміші (5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(феніл)метанону (2,03 г), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (1,27 г), триетиламіну (8,50 мл) і метиленхлориду (30 мл) додавали хлорид титану (IV) (1,00 мл) і суміш перемішували в атмосфері аргону протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, метиленхлорид упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (30 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (2,18 мл) і ціаноборгідрид натрію (955 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, органічний розчинник упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,36 г, 77%), як коричнєву тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,26 (с, 3 H), 3,82 (с, 3 H), 3,84 (с, 3 H), 4,98 (д, J=6,0 Гц, 1 H), 5,82 (д, J=6,0 Гц, 1 H), 6,60 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,84 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1 H), 6,90 (д, J=2,6 Гц, 1 H), 7,23 - 7,37 (м, 4 H), 7,39 - 7,44 (м, 2 H), 7,82 (д, J=8,7 Гц, 2 H).

(3)4-[[5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл](феніл)метил]амінобензойна кислота

До суміші метил 4-[[5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл](феніл)метил]амінобензоату (2,36 г), синтезованого вище, тетрагідрофурану (20 мл) і етанолу (20 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (20,0 мл), суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (40 мл), і при 0 °C додавали 1N хлорводнєву кислоту (20,0 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням і одержану тверду речовину розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,09 г, 48%), як блідо-червону тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,27 (с, 3 H), 3,84 (с, 3 H), 5,00 - 5,11 (м, 1 H), 5,84 (шс, 1 H), 6,61 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 6,81 - 6,88 (м, 1 H), 6,91 (д, J=2,7 Гц, 1 H), 7,24 - 7,38 (м, 4 H), 7,39 - 7,45 (м, 2 H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 2 H).

(4) етил 3-[[4-[[5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл](феніл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)амінопропаноат

До суміші 4-[[5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл](феніл)метил]амінобензойної кислоти (400 мг), синтезованої вище, етил 3-(метиламіно)пропаноату (203 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (237 мг), триетиламіну (431 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміду (297 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (486 мг, 94%), як блідо-коричнєве масло

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3 H), 2,26 (с, 3 H), 2,56 - 2,67 (м, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,71 (т, J=7,1 Гц, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 4,12 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 4,76 (д, J=6,0 Гц, 1 H), 5,77 (д, J=6,0 Гц, 1 H), 6,60 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 6,84 (дд, J=8,9, 2,6 Гц, 1 H), 6,90 (д, J=2,6 Гц, 1 H), 7,20 - 7,37 (м, 6 H), 7,39 - 7,45 (м, 2 H).

(5)3-[[4-[[5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл](феніл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)амінопропанова кислота

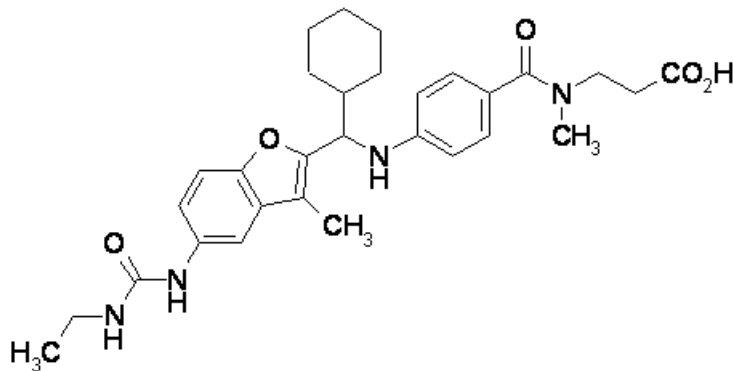
До суміші етил 3-[[4-[[5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл](феніл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)амінопропаноату (486 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і концентрували при

пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (412 мг, 90%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,26 (с, 3 H), 2,68 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,05 (с, 3 H), 3,72 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 5,78 (с, 1 H), 6,60 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,84 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1 H), 6,91 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 7,23 - 7,39 (м, 6 H), 7,39 - 7,47 (м, 2 H).

Приклад A115

3-[(4-[(циклогексил{5-[(етилкарбомойл)аміно]-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл)карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[(4-[(циклогексил{5-[(етилкарбомойл)аміно]-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл)карбоніл)(метил)аміно]пропаноат

До розчину (10 мл) етил 3-[(4-[(5-аміно-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил)аміно]феніл)карбоніл)(метил)аміно]пропаноату (280 мг), синтезованого в Прикладі A110(5), в тетрагідрофурані додавали триетиламін (95 мкл) і етилізоціанат (54 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. Додавали ще триетиламін (95 мкл) і етилізоціанат (54 мкл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (60 - 100% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (304 мг, 95%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,37 (м, 11 H), 1,44 - 1,57 (м, 1 H), 1,59 - 1,96 (м, 4 H), 2,04 - 2,15 (м, 1 H), 2,19 (с, 3 H), 2,56 - 2,66 (м, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,14 - 3,28 (м, 2 H), 3,71 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 4,11 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 4,29 - 4,45 (м, 2 H), 6,55 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 6,72 - 6,83 (м, 1 H), 7,15 - 7,23 (м, 3 H), 7,43 - 7,48 (м, 1 H).

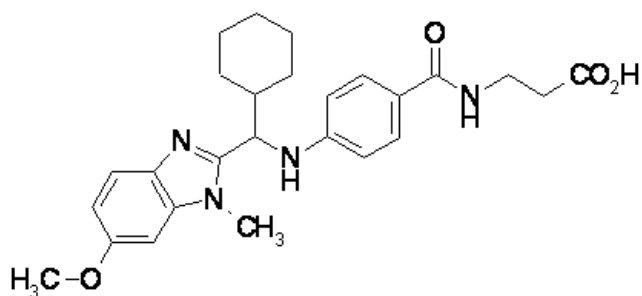
(2) 3-[(4-[(циклогексил{5-[(етилкарбомойл)аміно]-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл)карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[(4-[(циклогексил{5-[(етилкарбомойл)аміно]-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл)карбоніл)(метил)аміно]пропаноату (304 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду літію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (258 мг, 89%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,39 (м, 8 H), 1,45 - 1,57 (м, 1 H), 1,61 - 1,98 (м, 4 H), 2,06 - 2,20 (м, 4 H), 2,47 - 2,65 (м, 2 H), 2,99 (с, 3 H), 3,12 - 3,25 (м, 2 H), 3,52 - 3,70 (м, 2 H), 4,34 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 4,94 - 5,06 (м, 1 H), 6,53 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1 H), 7,14 - 7,24 (м, 3 H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1 H).

Приклад A116

3-[(4-[(циклогексил(6-метокси-1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метил)аміно]феніл)карбоніл)аміно]пропанова кислота



(1)5-метокси-N-метил-2-нітроанілін

Суміш мурашиної кислоти (7,64 г) і оцтового ангідриду (16,9 г) перемішували при 60 °C протягом 2 г і потім по краплям додавали розчин (100 мл) 5-метокси-2-нітроаніліну (9,30 г) в тетрагідрофурани, і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску і залишок розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. До розчину (200 мл) залишку в тетрагідрофурани додавали 1,0М розчин (140 мл) комплексу боран-тетрагідрофурани в тетрагідрофурани при 0 °C і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 2 г. Lo реакційної суміші при 0 °C додавали метанол, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Після перемішування, додавали 1N хлорводневу кислоту доводячи до pH=2. Реакційну суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 1 г, концентрували при пониженому тиску і залишок розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (6,30 г, 62%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,01 (д, J = 5,1 Гц, 3H), 3,88 (с, 3H), 6,12 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,24 (дд, J = 9,6, 2,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 8,29 (ш, 1H).

(2)6-метокси-1-метил-1H-бензоімідазол

До розчину (200 мл) 5-метокси-N-метил-2-нітроаніліну (6,30 г), синтезованого вище, в метанолі додавали 10% паладій/вугілля (1,00 г) і суміш перемішували в атмосфері водню протягом ночі при кімнатній температурі. Паладій/вугілля відфільтровували і фільтрат концентрували. Розчин (150 мл) залишку в мурашиній кислоті перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (25% етилацетат/петролейний ефір) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,07 г, 60%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,78 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 6,81 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,91 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H).

(3)N-метокси-N-метилциклогексанкарбоксамід

Суміш циклогексанкарбонової кислоти (6,10 г), N,O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (7,31 г), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлориду (14,4 г), N,N-діізопропілетиламіну (9,68 г), 4-диметиламінопіридину (600 мг) і метиленхлориду (150 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали воду і реакційну суміш екстрагували метиленхлоридом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (7,57 г, 88%).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,21-1,30 (м, 3H), 1,42-1,50 (м, 2H), 1,64-1,80 (м, 5H), 2,65 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,66 (с, 3H).

(4)циклогексил(6-метокси-1-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)метанон

До розчину (100 мл) 6-метокси-1-метил-1H-бензоімідазолу (4,07 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурани додавали 1,6М розчин (30,1 мл) н-бутиллітію в гексані при -78 °C і суміш перемішували в атмосфері азоту 30 хв. Додавали розчин (50 мл) N-метокси-N-метилциклогексанкарбоксаміду (5,15 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурани і суміш перемішували при -78 °C протягом 1 г і при кімнатній температурі протягом 2 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/петролейний ефір=1:5, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (5,80 г, 85%) як білі кристали.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,23-1,33 (м, 1H), 1,45-1,52 (м, 4H), 1,64-1,72 (м, 1H), 1,78-1,86 (м, 2H), 1,96-2,01 (м, 2H), 3,82-3,90 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 4,09 (с, 3H), 6,77 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,76 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H).

(5) метил 4-[[циклогексил(6-метокси-1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метил]аміно]бензоат

До суміші циклогексил(6-метокси-1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метанону (1,00 г), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (611 мг), триетиламіну (4,10 мл) і метиленхлориду (20 мл) додавали хлорид титану (IV) (482 мкл) і суміш перемішували в атмосфері аргону протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, метиленхлорид упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричневу тверду речовину. До розчину (20 мл) одержаної твердої речовини в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (1,05 мл) і ціаноборгідрид натрію (461 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, тетрагідрофуран упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (625 мг, 42%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,34 (м, 5 H), 1,46 - 1,58 (м, 1 H), 1,59 - 1,84 (м, 4 H), 1,95 - 2,11 (м, 1 H), 3,77 (с, 3 H), 3,82 (с, 3 H), 3,86 (с, 3 H), 4,59 (т, J=8,0 Гц, 1 H), 5,04 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 6,63 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 6,76 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 6,88 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1 H), 7,59 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 2 H).

(6) 4-[[циклогексил(6-метокси-1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метил]аміно]бензойна кислота

До суміші метил 4-[[циклогексил(6-метокси-1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метил]аміно]бензоату (625 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (10 мл) і етанолу (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (5,00 мл), суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (5,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (600 мг, кількісно), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,01 - 1,36 (м, 5 H), 1,40 - 1,53 (м, 1 H), 1,56 - 1,86 (м, 3 H), 1,98 - 2,19 (м, 2 H), 3,83 (с, 3 H), 3,87 (с, 3 H), 4,59 - 4,69 (м, 1 H), 5,82 - 5,96 (м, 1 H), 6,68 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 6,78 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 6,91 (дд, J=8,9, 2,3 Гц, 1 H), 7,64 (д, J=8,9 Гц, 1 H), 7,88 (д, J=8,9 Гц, 2 H).

(7) етил 3-[[4-[[циклогексил(6-метокси-1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанат

До суміші 4-[[циклогексил(6-метокси-1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метил]аміно]бензойної кислоти (270 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (158 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (158 мг), триетиламіну (287 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (198 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали 1N хлорводневою кислотою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (60 - 100% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (151 мг, 45%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,03 - 1,35 (м, 8 H), 1,45 - 1,55 (м, 1 H), 1,58 - 1,85 (м, 3 H), 1,94 - 2,11 (м, 2 H), 2,58 (т, J=6,1 Гц, 2 H), 3,66 (к, J=6,1 Гц, 2 H), 3,76 (с, 3 H), 3,86 (с, 3 H), 4,14 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 4,56 (т, J=7,8 Гц, 1 H), 4,90 (д, J=7,8 Гц, 1 H), 6,58 - 6,67 (м, 3 H), 6,75 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 6,88 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 7,58 (д, J=8,8 Гц, 1 H).

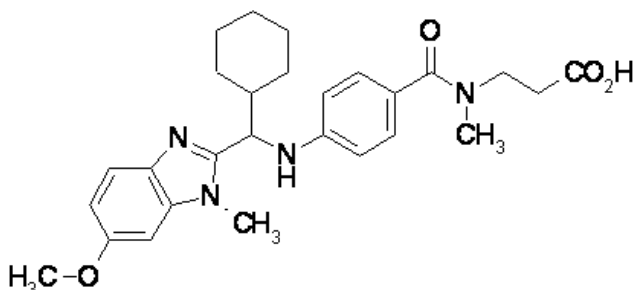
(8) 3-[[4-[[циклогексил(6-метокси-1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[циклогексил(6-метокси-1-метил-1H-бензімідазол-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанату (151 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (124 мг, 87%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 1,30 (м, 5 Н), 1,30 - 1,40 (м, 1 Н), 1,60 - 1,70 (м, 2 Н), 1,71 - 1,83 (м, 1 Н), 1,90 - 2,05 (м, 1 Н), 2,12 - 2,23 (м, 1 Н), 2,71 (т, J=5,4 Гц, 2 Н), 3,72 - 3,84 (м, 2 Н), 3,86 (с, 3 Н), 3,87 (с, 3 Н), 4,57 - 4,66 (м, 1 Н), 6,74 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 6,78 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 6,90 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1 Н), 7,24 - 7,32 (м, 1 Н), 7,52 (д, J=8,9 Гц, 1 Н), 7,66 (д, J=8,9 Гц, 2 Н).

5 Приклад А117

3-[[4-[[циклогексил(6-метокси-1-метил-1Н-бензімідазол-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



10

(1) етил 3-[[4-[[циклогексил(6-метокси-1-метил-1Н-бензімідазол-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат

До суміші 4-[[циклогексил(6-метокси-1-метил-1Н-бензімідазол-2-іл)метил]аміно]бензойної  
кислоти (270 мг), синтезованої в Прикладі А116(6), етил 3-(метиламіно)пропаноату (135 мг),  
15 моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (158 мг), триетиламіну (287 мкл) і N,N-диметилформаміду  
(10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміду (198 мг) і суміш  
перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин  
хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт  
промивали 1N хлорводневою кислотою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і  
20 насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску.  
Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (60 - 100% етилацетат/гексан)  
одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (103 мг, 30%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,33 (м, 8 Н), 1,45 - 1,55 (м, 1 Н), 1,59 - 1,92 (м, 3 Н),  
1,92 - 2,13 (м, 2 Н), 2,61 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,76 (с, 3 Н), 3,86  
25 (с, 3 Н), 4,11 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,49 - 4,57 (м, 1 Н), 4,75 (д, J=8,2 Гц, 1 Н), 6,63 (д, J=8,5 Гц, 2 Н),  
6,76 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 6,88 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1 Н), 7,22 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,59 (д, J=8,8 Гц, 1 Н).

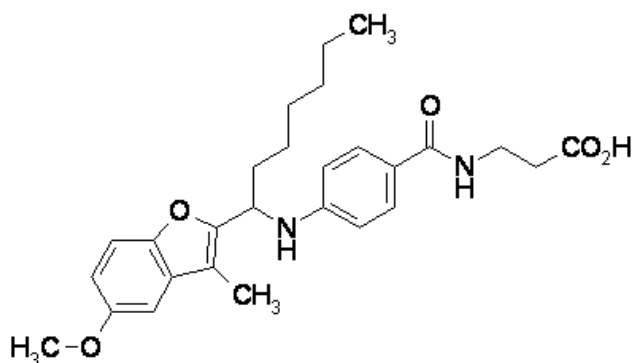
(2) 3-[[4-[[циклогексил(6-метокси-1-метил-1Н-бензімідазол-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[циклогексил(6-метокси-1-метил-1Н-бензімідазол-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноату (103 мг), синтезованого вище,  
30 тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00  
мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували при  
пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу  
кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку  
35 цільову сполуку (72,1 мг, 74%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 1,30 (м, 5 Н), 1,31 - 1,41 (м, 1 Н), 1,57 - 1,81 (м, 3 Н),  
1,88 - 2,03 (м, 1 Н), 2,07 - 2,19 (м, 1 Н), 2,69 - 2,81 (м, 2 Н), 3,10 (с, 3 Н), 3,73 - 3,82 (м, 2 Н), 3,84  
40 (с, 3 Н), 3,85 (с, 3 Н), 4,54 (д, J=8,1 Гц, 1 Н), 6,59 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 6,77 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 6,88  
(дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1 Н), 7,20 - 7,28 (м, 2 Н), 7,54 (д, J=8,9 Гц, 1 Н).

Приклад А118

3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)гептил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1) 1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)гептан-1-он

До суміші 5-метокси-3-метил-1-бензофурану (1,87 г), синтезованого в Прикладі A104(2), гептанолхлориду (2,14 мл) і нітрометану (20 мл) додавали хлорид алюмінію (3,07 г) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали воду і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (7% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,34 г, 74%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,84 - 0,95 (м, 3 Н), 1,24 - 1,48 (м, 6 Н), 1,67 - 1,82 (м, 2 Н), 2,57 (с, 3 Н), 2,96 (т, J=7,4 Гц, 2 Н), 3,87 (с, 3 Н), 7,00 (д, J=2,6 Гц, 1 Н), 7,07 (дд, J=9,1, 2,6 Гц, 1 Н), 7,38 (д, J=9,1 Гц, 1 Н).

(2) метил 4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)гептил]аміно]бензоат

До суміші 1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)гептан-1-ону (1,18 г), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (715 мг), триетиламіну (4,79 мл) і метиленхлориду (20 мл) додавали хлорид титану (IV) (566 мкл) і суміш перемішували в атмосфері аргону протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, метиленхлорид упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (20 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (1,23 мл) і ціаноборгідрид натрію (540 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 20% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,17 г, 66%), як блідо-коричнєве масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,82 - 0,88 (м, 3 Н), 1,18 - 1,40 (м, 8 Н), 1,88 - 2,03 (м, 2 Н), 2,24 (с, 3 Н), 3,81 (с, 3 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,51 (д, J=7,7 Гц, 1 Н), 4,58 - 4,68 (м, 1 Н), 6,56 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 6,82 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1 Н), 6,87 (д, J=2,5 Гц, 1 Н), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

(3) 4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)гептил]аміно]бензойної кислоти

До суміші метил 4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)гептил]аміно]бензоату (1,17 г), синтезованого вище, тетрагідрофурану (20 мл) і етанолу (20 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (20,0 мл), суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл), і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (20,0 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,02 г, 90%), як блідо-коричнєву тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,80 - 0,92 (м, 3 Н), 1,16 - 1,44 (м, 8 Н), 1,90 - 2,03 (м, 2 Н), 2,25 (с, 3 Н), 3,84 (с, 3 Н), 4,65 (т, J=7,3 Гц, 1 Н), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 6,84 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1 Н), 6,89 (д, J=2,5 Гц, 1 Н), 7,26 (д, J=8,9 Гц, 1 Н), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

(4) етил 3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)гептил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноат

До суміші 4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)гептил]аміно]бензойної кислоти (300 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (175 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (175 мг), триетиламіну (318 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (219 мг) і суміш

перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою

хроматографією на силікагелі (30 - 100% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (320 мг, 85%), як безбарвне масло.

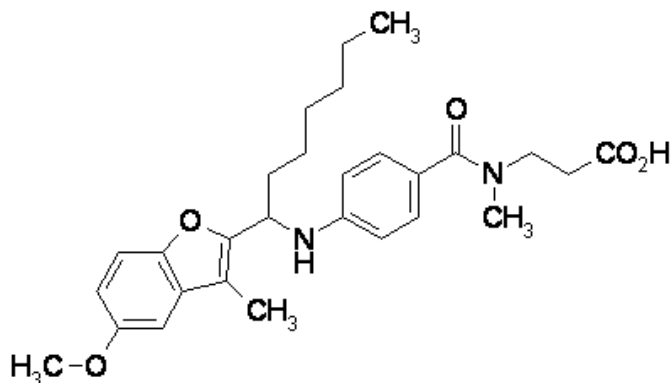
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,81 - 0,90 (м, 3 Н), 1,17 - 1,44 (м, 11 Н), 1,89 - 2,00 (м, 2 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,58 (т, J=6,0 Гц, 2 Н), 3,66 (к, J=6,0 Гц, 2 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,14 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,37 - 4,44 (м, 1 Н), 4,55 - 4,66 (м, 1 Н), 6,53 - 6,64 (м, 3 Н), 6,82 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1 Н), 6,87 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,55 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

(5)3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)гептил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота  
До суміші етил 3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)гептил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноату (320 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (213 мг, 71%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 (т, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,16 - 1,43 (м, 8 Н), 1,85 - 2,03 (м, 2 Н), 2,23 (с, 3 Н), 2,63 (т, J=5,8 Гц, 2 Н), 3,59 - 3,69 (м, 2 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,60 (т, J=7,3 Гц, 1 Н), 6,56 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 6,64 (т, J=6,1 Гц, 1 Н), 6,82 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1 Н), 6,88 (д, J=2,5 Гц, 1 Н), 7,23 - 7,27 (м, 1 Н), 7,53 (д, J=8,9 Гц, 2 Н).

Приклад A119

3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)гептил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)гептил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

До суміші 4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)гептил]аміно]бензойної кислоти (300 мг), синтезованої в Прикладі A118(3), етил 3-(метиламіно)пропаноату (150 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (175 мг), триетиламіну (318 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміду (219 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (289 мг, 75%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,86 (т, J=6,9 Гц, 3 Н), 1,17 - 1,45 (м, 11 Н), 1,88 - 2,01 (м, 2 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,61 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,84 (с, 3 Н), 4,11 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,23 - 4,37 (м, 1 Н), 4,54 - 4,63 (м, 1 Н), 6,56 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 6,82 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1 Н), 6,88 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 1 Н).

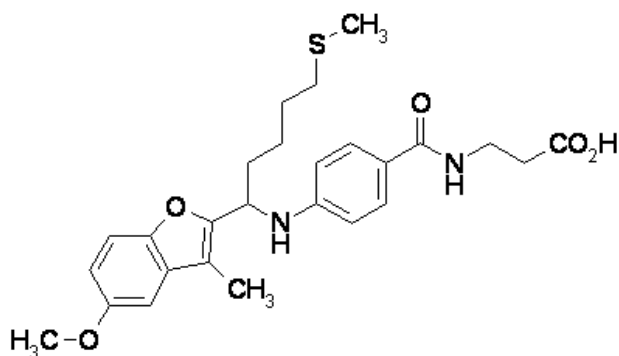
(2)3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)гептил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)гептил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (289 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували при

пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (153 мг, 56%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 (т, J=6,6 Гц, 3 Н), 1,16 - 1,44 (м, 8 Н), 1,86 - 2,02 (м, 2 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,64 (т, J=6,6 Гц, 2 Н), 3,02 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=6,6 Гц, 2 Н), 3,84 (с, 3 Н), 4,59 (т, J=7,3 Гц, 1 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,83 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1 Н), 6,89 (д, J=2,5 Гц, 1 Н), 7,20 - 7,29 (м, 3 Н).

Приклад А120  
3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфаніл)пентил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



(1)5-хлор-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентан-1-он

До суміші 5-метокси-3-метил-1-бензофурану (2,00 г), синтезованого в Прикладі А104(2) вище, 5-хлорвалерилхлориду (1,74 мл) і нітродетану (40 мл) додавали хлорид алюмінію (2,47 г) при 0 °C, і суміш перемішували протягом 2 г. До гасіння реакції додавали воду і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (5% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,63 г, 76%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,83 - 1,97 (м, 4 Н), 2,58 (с, 3 Н), 2,98 - 3,05 (м, 2 Н), 3,56 - 3,63 (м, 2 Н), 3,87 (с, 3 Н), 7,00 (д, J=2,7 Гц, 1 Н), 7,08 (дд, J=9,0, 2,7 Гц, 1 Н), 7,38 (д, J=9,0 Гц, 1 Н).

(2)1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфаніл)пентан-1-он

До суміші 5-хлор-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентан-1-ону (1,30 г), синтезованого вище, у (15 мл) і тетрагідрофурану (15 мл) додавали 15% водний розчин (4,33 мл) метантіолату натрію, суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і при 50 °C протягом 1 г. Додавали ще метантіолат натрію (325 мг) і суміш перемішували при 50 °C протягом 1 г. Знову додавали метантіолат натрію (325 мг) і суміш перемішували при 50 °C протягом 1 г. До гасіння реакції додавали воду і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали гексаном одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (492 мг, 36%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,64 - 1,79 (м, 2 Н), 1,79 - 1,92 (м, 2 Н), 2,11 (с, 3 Н), 2,51 - 2,62 (м, 5 Н), 3,00 (т, J=7,3 Гц, 2 Н), 3,87 (с, 3 Н), 7,00 (д, J=2,5 Гц, 1 Н), 7,08 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1 Н), 7,38 (д, J=9,1 Гц, 1 Н).

(3) метил 4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфаніл)пентил]аміно]бензоат

До суміші 1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфаніл)пентан-1-ону (658 мг), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (375 мг), триетиламіну (2,50 мл) і метиленхлориду (10 мл) додавали 1,0М розчин (2,70 мл) хлориду титану (IV) в метиленхлориді при 0 °C і суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 3,5 днів. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, метиленхлорид упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали

насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (10 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (647 мкл) і ціаноборгідрид натрію (283 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію

і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 50% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (645 мг, 67%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,30 - 1,71 (м, 4 Н), 1,91 - 2,08 (м, 5 Н), 2,25 (с, 3 Н), 2,46 (т, J=7,3 Гц, 2 Н), 3,81 (с, 3 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,52 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 4,59 - 4,70 (м, 1 Н), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 6,83 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1 Н), 6,87 (д, J=2,5 Гц, 1 Н), 7,25 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

(4)4-{{1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфаніл)пентил}аміно}бензойна кислота

До суміші метил 4-{{1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфаніл)пентил}аміно}бензоату (1,01 г), синтезованого вище, тетрагідрофурану (10 мл) і етанолу (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (10,0 мл), суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (10,0 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (915 мг, 94%), як коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,29 - 1,70 (м, 4 Н), 1,93 - 2,09 (м, 5 Н), 2,25 (с, 3 Н), 2,46 (т, J=7,3 Гц, 2 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,65 (т, J=7,3 Гц, 1 Н), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 6,83 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1 Н), 6,88 (д, J=2,5 Гц, 1 Н), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

(5) етил 3-{{(4-{{1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфаніл)пентил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропаноат

До суміші 4-{{1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфаніл)пентил}аміно}бензойної кислоти (450 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (252 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (251 мг), триетиламіну (456 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (314 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (518 мг, 93%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3 Н), 1,31 - 1,72 (м, 4 Н), 1,91 - 2,10 (м, 5 Н), 2,25 (с, 3 Н), 2,42 - 2,50 (м, 2 Н), 2,59 (т, J=5,8 Гц, 2 Н), 3,61 - 3,71 (м, 2 Н), 3,84 (с, 3 Н), 4,07 - 4,19 (м, 2 Н), 4,38 - 4,45 (м, 1 Н), 4,57 - 4,68 (м, 1 Н), 6,54 - 6,66 (м, 3 Н), 6,83 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1 Н), 6,88 (д, J=2,5 Гц, 1 Н), 7,25 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 7,56 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

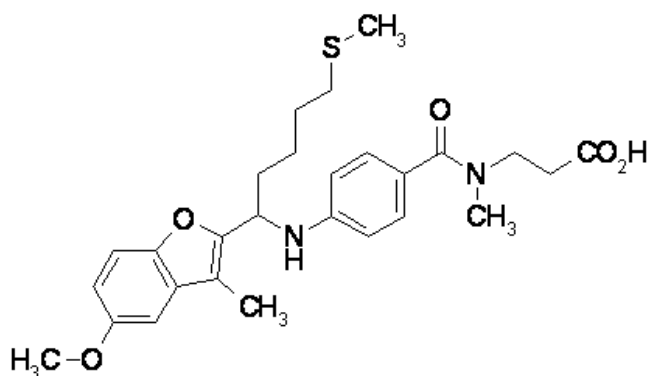
(6)3-{{(4-{{1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфаніл)пентил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-{{(4-{{1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфаніл)пентил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропаноату (253 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (133 мг, 56%), як блідо-коричнєву тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,30 - 1,69 (м, 4 Н), 1,90 - 2,04 (м, 2 Н), 2,05 (с, 3 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,41 - 2,50 (м, 2 Н), 2,63 (т, J=5,8 Гц, 2 Н), 3,59 - 3,69 (м, 2 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,62 (т, J=7,3 Гц, 1 Н), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,65 (т, J=5,9 Гц, 1 Н), 6,83 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1 Н), 6,88 (д, J=2,5 Гц, 1 Н), 7,22 - 7,28 (м, 1 Н), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад A121

3-{{(4-{{1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфаніл)пентил}аміно}феніл)карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота



(1) етил 3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфаніл)пентил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат

5 До суміші 4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфаніл)пентил]аміно}бензойної кислоти (460 мг), синтезованої в Прикладі A120(4), етил 3-(метиламіно)пропаноату (219 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (256 мг), триетиламіну (464 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (320 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 50% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (514 мг, 88%), як блідо-коричнєве масло

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,23 (т, J=7,1 Гц, 3 H), 1,30 - 1,73 (м, 4 H), 1,88 - 2,10 (м, 5 H), 2,24 (с, 3 H), 2,41 - 2,50 (м, 2 H), 2,55 - 2,67 (м, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,70 (т, J=7,3 Гц, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 4,11 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 4,27 - 4,35 (м, 1 H), 4,54 - 4,65 (м, 1 H), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 6,83 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1 H), 6,88 (д, J=2,6 Гц, 1 H), 7,18 - 7,30 (м, 3 H).

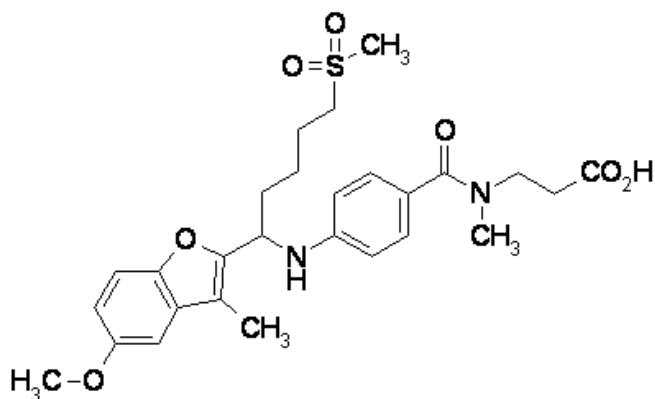
20 (2)3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфаніл)пентил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфаніл)пентил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноату (251 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (74,8 мг, 33%), як блідо-коричнєву тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,30 - 1,69 (м, 4 H), 1,90 - 2,05 (м, 2 H), 2,06 (с, 3 H), 2,24 (с, 3 H), 2,46 (т, J=6,8 Гц, 2 H), 2,66 (т, J=6,6 Гц, 2 H), 3,03 (с, 3 H), 3,70 (т, J=6,6 Гц, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 4,60 (т, J=7,3 Гц, 1 H), 6,57 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 6,84 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1 H), 6,89 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 7,21 - 7,30 (м, 3 H).

Приклад A122

35 3-[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфоніл)пентил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



(1) етил 3-[[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфоніл)пентил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

До розчину (10 мл) етил 3-[[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфаніл)пентил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (263 мг), синтезованого в Прикладі A121(1) в ацетоні додавали м-хлоррнобензойну кислоту (водовмісна, чистота 69-75%)(344 мг) при 0 °C і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин сульфїту натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан), потім колонковою хроматографією на NH силікагелі (етилацетат) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (104 мг, 37%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3 H), 1,34 - 1,69 (м, 2 H), 1,76 - 2,14 (м, 4 H), 2,24 (с, 3 H), 2,62 (т, J=6,9 Гц, 2 H), 2,85 (с, 3 H), 2,97 (т, J=8,0 Гц, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,71 (т, J=6,9 Гц, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 4,12 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 4,30 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 4,57 - 4,68 (м, 1 H), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,85 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1 H), 6,89 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 7,19 - 7,31 (м, 3 H).

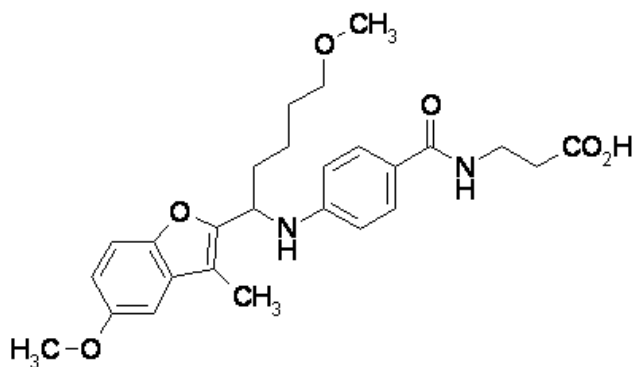
(2)3-[[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфоніл)пентил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[[4-[[1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-5-(метилсульфоніл)пентил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (104 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (52,7 мг, 53%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,34 - 1,69 (м, 2 H), 1,76 - 2,13 (м, 4 H), 2,23 (с, 3 H), 2,66 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 2,85 (с, 3 H), 2,96 (т, J=7,8 Гц, 2 H), 3,04 (с, 3 H), 3,70 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 4,59 - 4,66 (м, 1 H), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,85 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1 H), 6,89 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 7,21 - 7,30 (м, 3 H).

Приклад A123

3-[[[4-[[5-метокси-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



## (1)5-метокси-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентан-1-он

До розчину (20 мл) 5-хлор-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентан-1-ону (1,93 г), синтезованого в Прикладі A120(1) в метанолі додавали йодид натрію (1,54 г) і метоксид натрію (1,86 г), суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 20% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (797 мг, 42%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,62 - 1,75 (м, 2 H), 1,76 - 1,89 (м, 2 H), 2,58 (с, 3 H), 3,00 (т, J=7,3 Гц, 2 H), 3,33 (с, 3 H), 3,43 (т, J=6,3 Гц, 2 H), 3,87 (с, 3 H), 7,00 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 7,07 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1 H), 7,38 (д, J=9,0 Гц, 1 H).

## (2) метил 4-[[5-метокси-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентил]аміно]бензоат

До суміші 5-метокси-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентан-1-ону (797 мг), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (479 мг), триетиламіну (3,21 мл) і метиленхлориду (10 мл) додавали 1,0M розчин (3,46 мл) хлориду титану (IV) в метиленхлориді при 0 °C і суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 3,5 днів. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (10 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (824 мкл) і ціаноборгідрид натрію (362 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 40% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,07 г, 90%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,27 - 1,67 (м, 4 H), 1,91 - 2,08 (м, 2 H), 2,24 (с, 3 H), 3,30 (с, 3 H), 3,31 - 3,37 (м, 2 H), 3,81 (с, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 4,51 - 4,56 (м, 1 H), 4,60 - 4,69 (м, 1 H), 6,56 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 6,83 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1 H), 6,87 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 2 H).

## (3)4-[[5-метокси-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентил]аміно]бензойна кислота

До суміші метил 4-[[5-метокси-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентил]аміно]бензоату (1,07 г), синтезованого вище, тетрагідрофурану (10 мл) і етанолу (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (10,0 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 1 дня і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (10,0 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (875 мг, 85%), як коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,26 - 1,68 (м, 4 H), 1,90 - 2,10 (м, 2 H), 2,25 (с, 3 H), 3,30 (с, 3 H), 3,35 (т, J=6,5 Гц, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 4,66 (т, J=7,3 Гц, 1 H), 6,58 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 6,84 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1 H), 6,89 (д, J=2,5 Гц, 1 H), 7,26 (д, J=8,9 Гц, 1 H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 2 H).

## (4) етил 3-[[4-[[5-метокси-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноат

До суміші 4-[[5-метокси-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентил]аміно]бензойної кислоти (400 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (234 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (233 мг), триетиламіну (422 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (291 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 днів. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (40 - 80% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (489 мг, 97%), як блідо-коричнєве масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3 H), 1,30 - 1,69 (м, 4 H), 1,88 - 2,08 (м, 2 H), 2,24 (с, 3 H), 2,55 - 2,62 (м, 2 H), 3,30 (с, 3 H), 3,34 (т, J=6,7 Гц, 2 H), 3,62 - 3,70 (м, 2 H), 3,83 (с, 3 H), 4,14 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 4,39 - 4,47 (м, 1 H), 4,57 - 4,68 (м, 1 H), 6,54 - 6,64 (м, 3 H), 6,82 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1 H), 6,87 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=8,8 Гц, 2 H).

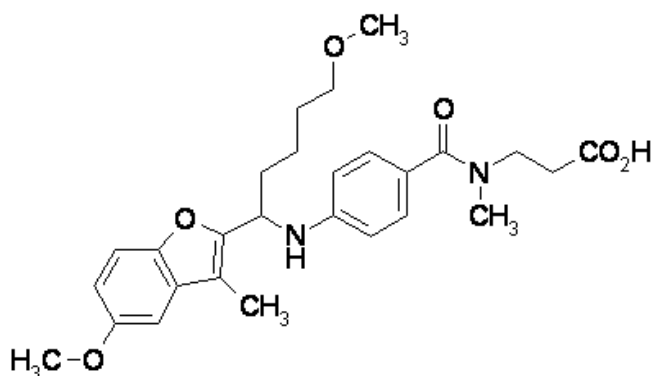
## (5)3-[[4-[[5-метокси-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[[4-[[5-метокси-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентил]аміно}феніл]карбоніл]аміно]пропаноату (489 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і концентрували при

пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням і одержану тверду речовину розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (453 мг, 98%), як блідо-коричневу тверду речовину.

Приклад A124

3-[[[4-[[5-метокси-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[[4-[[5-метокси-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

До суміші 4-[[5-метокси-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентил]аміно}бензойної кислоти (400 мг), синтезованої в Прикладі A123(3), етил 3-(метиламіно)пропаноату (199 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (233 мг), триетиламіну (422 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (291 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 днів. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (40 - 80% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (460 мг, 89%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3 Н), 1,30 - 1,67 (м, 4 Н), 1,88 - 2,06 (м, 2 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,62 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,02 (с, 3 Н), 3,30 (с, 3 Н), 3,35 (т, J=6,3 Гц, 2 Н), 3,71 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,84 (с, 3 Н), 4,12 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,27 - 4,36 (м, 1 Н), 4,55 - 4,66 (м, 1 Н), 6,57 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 6,83 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1 Н), 6,88 (д, J=2,5 Гц, 1 Н), 7,18 - 7,28 (м, 3 Н).

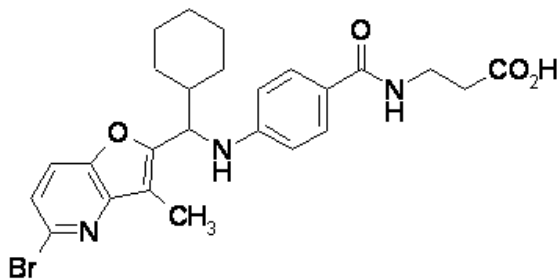
(2) 3-[[[4-[[5-метокси-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[[4-[[5-метокси-1-(5-метокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)пентил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (460 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (428 мг, 99%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,27 - 1,67 (м, 4 Н), 1,88 - 2,06 (м, 2 Н), 2,23 (с, 3 Н), 2,67 (т, J=6,6 Гц, 2 Н), 3,04 (с, 3 Н), 3,30 (с, 3 Н), 3,35 (тд, J=6,4, 1,0 Гц, 2 Н), 3,70 (т, J=6,6 Гц, 2 Н), 3,84 (с, 3 Н), 4,61 (т, J=7,2 Гц, 1 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,83 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1 Н), 6,88 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 7,21 - 7,30 (м, 3 Н).

## Приклад А125

3-[[4-[[5-бром-3-метилфуро[3,2-*b*]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



5

## (1)3-(бензилокси)-6-бромпіридин-2-карбонітрил

До суміші 2-ціано-3-гідроксипіридину (10,0 г), води (40 мл) і ацетонітрилу (200 мл) додавали N-бромсукцинімід (17,8 г) при 0 °С, суміш перемішували при 0 °С протягом 2 г і при кімнатній температурі протягом 1 г. До реакційної суміші додавали етилацетат. Розчин промивали водою і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи білу тверду речовину. До розчину (200 мл) одержаної твердої речовини в ацетоні додавали бензилбромід (11,9 мл) і карбонат калію (23,1 г) і суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником. Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали метанолом і толуолом одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,17 г, 13%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*) δ м.ч. 5,36 (с, 2 Н), 7,32 - 7,50 (м, 5 Н), 7,87 (д, J=9,1 Гц, 1 Н), 7,96 (д, J=9,1 Гц, 1 Н).

## (2)1-[3-(бензилокси)-6-бромпіридин-2-іл]етанон

До розчину (40 мл) 3-(бензилокси)-6-бромпіридин-2-карбонітрилу (4,00 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали 1,0М розчин (27,6 мл) метилмагнійброміду в тетрагідрофурані при 0 °С і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г. Додавали ще 1,0 М розчин (13,8 мл) метилмагнійброміду в тетрагідрофурані, суміш ще перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г потім додавали 1N хлорводневу кислоту (80 мл). Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (100 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (10 - 90% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,45 г, 34%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,65 (с, 3 Н), 5,18 (с, 2 Н), 7,25 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 7,28 - 7,46 (м, 5 Н), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 1 Н).

## (3)1-(6-бром-3-гідроксипіридин-2-іл)етанон

До суспензії (30 мл) хлориду алюмінію (3,96 г) в толуолі додавали хлорид триметиламонію (1,32 г) і суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 1 г. До суміші додавали розчин (30 мл) 1-[3-(бензилокси)-6-бромпіридин-2-іл]етанону (2,81 г), синтезованого вище, в толуолі і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали насичений водний розчин солі Рошеле і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 5% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,64 г, 83%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,74 (с, 3 Н), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 11,77 (с, 1 Н).

(4)5-бром-3-метилфуро[3,2-*b*]піридин-2-іл(циклогексил)метанон

До суміші 1-(6-бром-3-гідроксипіридин-2-іл)етанону (1,64 г), синтезованого вище, 2-бром-1-циклогексилетанону (2,34 г), синтезованого в Прикладі А51(1) і N,N-диметилформаміду (20 мл) додавали карбонат калію (3,15 г) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (865 мг, 35%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,19 - 1,54 (м, 5 Н), 1,70 - 1,81 (м, 1 Н), 1,81 - 2,00 (м, 4 Н), 2,63 (с, 3 Н), 3,23 - 3,35 (м, 1 Н), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 7,69 (д, J=8,7 Гц, 1 Н).

(5) метил 4-[[[(5-бром-3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)(циклогексил)метил]аміно]бензоат

До суміші (5-бром-3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)(циклогексил)метанону (1,46 г), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (753 мг), триетиламіну (5,05 мл) і метиленхлориду (15 мл) додавали 1,0М розчин (5,44 мл) хлорид титану (IV) в метиленхлориді при 0 °С і суміш перемішували в атмосфері аргону протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (20 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (1,30 мл) і ціаноборгідрид натрію (569 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 40% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,86 г, 90%), як блідо-коричнєву тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 1,35 (м, 5 Н), 1,45 - 1,55 (м, 1 Н), 1,63 - 2,00 (м, 4 Н), 2,04 - 2,14 (м, 1 Н), 2,33 (с, 3 Н), 3,82 (с, 3 Н), 4,43 - 4,54 (м, 2 Н), 6,55 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,29 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 7,80 (д, J=9,0 Гц, 2 Н).

(6) 4-[[[(5-бром-3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)(циклогексил)метил]аміно]бензойна кислота

До розчину (20 мл) метил 4-[[[(5-бром-3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)(циклогексил)метил]аміно]бензоату (1,86 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали 2N водний розчин гідроксиду літію (10,2 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 2 г. Додавали ще 4N водний розчин гідроксиду літію (5,10 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 4 г. Додавали ще 4N водний розчин гідроксиду літію (5,10 мл) і етанол (20 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (40 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (61,2 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,74 г, 96%), як блідо-коричнєву тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 1,41 (м, 6 Н), 1,54 - 1,81 (м, 3 Н), 1,87 - 2,02 (м, 1 Н), 2,02 - 2,15 (м, 1 Н), 2,27 (с, 3 Н), 4,52 - 4,62 (м, 1 Н), 6,63 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,92 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 7,43 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 7,61 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,90 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 12,01 (шс, 1 Н).

(7) етил 3-[[[(4-[[[(5-бром-3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)(циклогексил)метил]аміно]феніл)карбоніл]аміно]пропаноат

До суміші 4-[[[(5-бром-3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)(циклогексил)метил]аміно]бензойної кислоти (300 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (157 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (156 мг), триетиламіну (283 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (196 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 днів. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (20 - 60% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (343 мг, 93%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 1,37 (м, 8 Н), 1,44 - 1,55 (м, 1 Н), 1,61 - 1,98 (м, 4 Н), 2,02 - 2,13 (м, 1 Н), 2,31 (с, 3 Н), 2,58 (т, J=5,9 Гц, 2 Н), 3,61 - 3,70 (м, 2 Н), 4,13 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,40 - 4,50 (м, 2 Н), 6,55 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 6,63 (т, J=5,9 Гц, 1 Н), 7,27 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 7,47 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 7,54 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

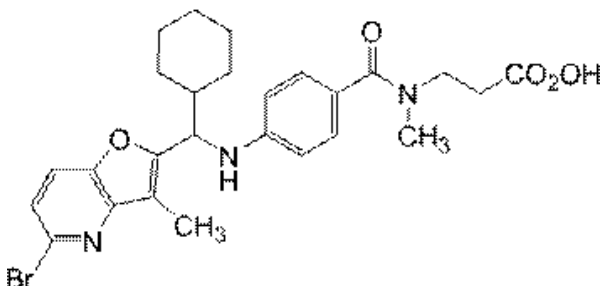
(8) 3-[[[(4-[[[(5-бром-3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)(циклогексил)метил]аміно]феніл)карбоніл]аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[[(4-[[[(5-бром-3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)(циклогексил)метил]аміно]феніл)карбоніл]аміно]пропаноату (343 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду літію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (307 мг, 94%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ м.ч. 0,94 - 1,30 (м, 5 Н), 1,30 - 1,42 (м, 1 Н), 1,53 - 1,82 (м, 3 Н), 1,86 - 2,02 (м, 1 Н), 2,03 - 2,15 (м, 1 Н), 2,26 (с, 3 Н), 2,41 (т, J=7,1 Гц, 2 Н), 3,29 - 3,41 (м, 2 Н), 4,56 (т, J=8,2 Гц, 1 Н), 6,60 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 6,66 (д, J=8,2 Гц, 1 Н), 7,42 (д, J=8,6 Гц, 1 Н), 7,52 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 7,89 (д, J=8,6 Гц, 1 Н), 8,01 (т, J=5,5 Гц, 1 Н).

5 Приклад A126

3-[[4-[[5-бром-3-метилфуро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



10

(1) етил 3-[[4-[[5-бром-3-метилфуро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат

До суміші 4-[[5-бром-3-метилфуро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно}бензойної  
кислоти (300 мг), синтезованої в Прикладі A125(6), етил 3-(метиламіно)пропаноату (134 мг),  
15 моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (156 мг), триетиламіну (283 мкл) і N,N-диметилформаміду  
(10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (196 мг) і суміш  
перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 днів. Додавали насичений водний розчин  
хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт  
20 промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили  
над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою  
хроматографією на силікагелі (20 - 60% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку  
цільову сполуку (317 мг, 84%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 1,38 (м, 8 Н), 1,44 - 1,55 (м, 1 Н), 1,59 - 2,00 (м, 4 Н),  
2,02 - 2,14 (м, 1 Н), 2,32 (с, 3 Н), 2,56 - 2,66 (м, 2 Н), 3,00 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,06 -  
25 4,17 (м, 2 Н), 4,27 - 4,34 (м, 1 Н), 4,39 - 4,46 (м, 1 Н), 6,53 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,20 (д, J=8,7 Гц, 2 Н),  
7,28 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 1 Н).

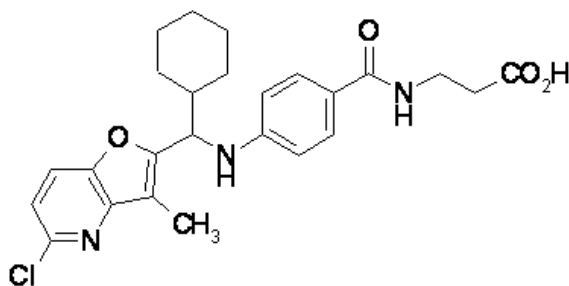
(2)3-[[4-[[5-бром-3-метилфуро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[5-бром-3-метилфуро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноату (271 мг), синтезованого  
вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду літію  
(1,00 мл), суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували при  
пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу  
кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку  
35 цільову сполуку (271 мг, 90%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 1,37 (м, 5 Н), 1,44 - 1,55 (м, 1 Н), 1,60 - 1,97 (м, 4 Н),  
2,03 - 2,14 (м, 1 Н), 2,31 (с, 3 Н), 2,64 (т, J=6,3 Гц, 2 Н), 3,02 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=6,3 Гц, 2 Н), 4,43  
(д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,54 (д, J=8,6 Гц, 2 Н), 7,23 (д, J=8,6 Гц, 2 Н), 7,29 (д, J=8,6 Гц, 1 Н), 7,49 (д,  
J=8,6 Гц, 1 Н).

40 Приклад A127

3-[[4-[[5-хлор-3-метилфуро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1)3-(бензилокси)-6-хлор-2-йодпіридин

До водного розчину (100 мл) 2-хлор-5-гідроксипіридину (10,0 г) додавали карбонат натрію (16,3 г) і йод (10,8 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 днів. Реакційну суміш підкислювали до pH=5 1N хлорводневою кислотою і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи жовту тверду речовину. Одержану тверду речовину перекристалізували з метанолу одержуючи коричневу тверду речовину. До розчину (200 мл) одержаної твердої речовини в ацетоні додавали бензилбромід (8,02 мл) і карбонат калію (15,5 г) і суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником. Нерозчинний матеріал відфільтровували, і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 30% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (18,4 г, 69%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 5,17 (с, 2 Н), 6,97 (д, J=8,4 Гц, 1 Н), 7,15 (д, J=8,4 Гц, 1 Н), 7,30 - 7,47 (м, 5 Н).

(2)1-[3-(бензилокси)-6-хлорпіридин-2-іл]етанол

До розчину (100 мл) 3-(бензилокси)-6-хлор-2-йодпіридину (17,4 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали 1,0 М розчин (60,2 мл) ізопропілмагнійброміду в тетрагідрофурані при -45 °С і суміш перемішували при цій же самій температурі протягом 1 г. До реакційної суміші додавали ацетальдегід (10,2 мл) і суміш перемішували при -45 °С протягом 30 хв, потім при кімнатній температурі протягом 2 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції, тетрагідрофуран упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 30% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (6,82 г, 52%), як біло-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,46 (д, J=6,6 Гц, 3 Н), 3,95 (д, J=7,7 Гц, 1 Н), 5,06 - 5,18 (м, 3 Н), 7,14 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 7,17 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 7,31 - 7,44 (м, 5 Н).

(3)1-[3-(бензилокси)-6-хлорпіридин-2-іл]етанол

До суміші 1-[3-(бензилокси)-6-хлорпіридин-2-іл]етанолу (7,04 г), синтезованого вище, 4-метилморфоліну N-оксиду (6,26 г) і ацетонітрилу (140 мл) додавали перрутенат тетрапропіламонію (938 мг), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 10% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (6,26 г, 90%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,66 (с, 3 Н), 5,19 (с, 2 Н), 7,27 - 7,47 (м, 7 Н).

(4)1-(6-хлор-3-гідроксипіридин-2-іл)етанол

До суспензії (80 мл) хлориду алюмінію (14,3 г) в толуолі додавали хлорид триметиламонію (4,75 г) і суміш перемішували в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 1 г. До суміші додавали розчин (80 мл) 1-[3-(бензилокси)-6-хлорпіридин-2-іл]етанолу (8,66 г), синтезованого вище, в толуолі і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали насичений водний розчин солі Рошеле і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 5% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,89 г, 86%), як біло-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,74 (с, 3 Н), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 11,77 (с, 1 Н).

(5)(5-хлор-3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)(циклогексил)метанол

До суміші 1-(6-хлор-3-гідроксипіридин-2-іл)етанону (4,89 г), синтезованого вище, 2-бром-1-циклогексилетанону (7,01 г), синтезованого в Прикладі A51(1) і N,N-диметилформаміду (50 мл) додавали карбонат калію (11,8 г) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (5,78 г, 73%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,19 - 1,61 (м, 5 H), 1,70 - 1,80 (м, 1 H), 1,81 - 2,01 (м, 4 H), 2,63 (с, 3 H), 3,23 - 3,35 (м, 1 H), 7,39 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,78 (д, J=8,7 Гц, 1 H).

(6) метил 4-[[[5-хлор-3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно}бензоат

До суміші (5-хлор-3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл)(циклогексил)метанону (1,00 г), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (599 мг), триетиламіну (4,01 мл) і метиленхлориду (10 мл) додавали 1,0M розчин (4,32 мл) хлорид титану (IV) в метиленхлориді при 0 °C і суміш перемішували в атмосфері аргону протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (15 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (1,03 мл) і ціаноборгідрид натрію (452 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 40% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,31 г, 81%) як оранжеву тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 1,37 (м, 5 H), 1,45 - 1,56 (м, 1 H), 1,63 - 1,99 (м, 4 H), 2,03 - 2,14 (м, 1 H), 2,32 (с, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 4,43 - 4,56 (м, 2 H), 6,54 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 7,14 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,79 (д, J=9,0 Гц, 2 H).

(7)4-[[[5-хлор-3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно}бензойна кислота

До суміші метил 4-[[[5-хлор-3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно}бензоату (1,31 г), синтезованого вище, етанолу (20 мл) і тетрагідрофурану (20 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду літію (20 мл), суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником 3 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (40 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (20 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням і одержану тверду речовину розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,21 г, 96%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,96 - 1,42 (м, 6 H), 1,54 - 1,82 (м, 3 H), 1,87 - 2,03 (м, 1 H), 2,04 - 2,16 (м, 1 H), 2,28 (с, 3 H), 4,53 - 4,64 (м, 1 H), 6,64 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 6,95 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 7,32 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 7,62 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,99 (д, J=8,6 Гц, 1 H), 12,02 (шс, 1 H).

(8) етил 3-[[[4-[[[5-хлор-3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропаноат

До суміші 4-[[[5-хлор-3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно}бензойної кислоти (300 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (174 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (173 мг), триетиламіну (315 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (217 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 днів. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (383 мг, кількісно), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 1,37 (м, 8 H), 1,45 - 1,56 (м, 1 H), 1,61 - 1,99 (м, 4 H), 2,02 - 2,14 (м, 1 H), 2,31 (с, 3 H), 2,54 - 2,62 (м, 2 H), 3,60 - 3,69 (м, 2 H), 4,13 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 4,40 - 4,50 (м, 2 H), 6,55 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 6,62 (т, J=5,9 Гц, 1 H), 7,14 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,54 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 1 H).

(9)3-[[[4-[[[5-хлор-3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота

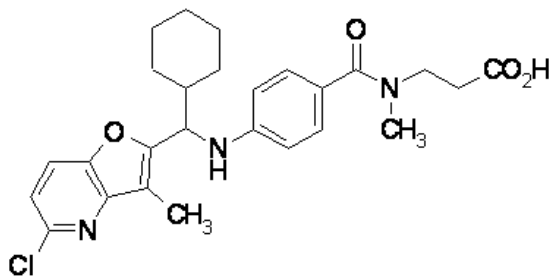
До суміші етил 3-[[[4-[[[5-хлор-3-метилфуоро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропаноату (383 мг), синтезованого вище,

тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку

5 цільову сполуку (328 мг, 93%), як білу тверду речовину.  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,95 - 1,30 (м, 5 H), 1,30 - 1,41 (м, 1 H), 1,55 - 1,82 (м, 3 H), 1,87 - 2,01 (м, 1 H), 2,04 - 2,16 (м, 1 H), 2,26 (с, 3 H), 2,42 (т, J=7,2 Гц, 2 H), 3,26 - 3,42 (м, 2 H), 4,56 (т, J=8,2 Гц, 1 H), 6,60 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 6,68 (д, J=8,2 Гц, 1 H), 7,31 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,52 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 7,93 - 8,06 (м, 2 H).

10 Приклад A128

3-[[4-[[5-хлор-3-метилфуро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



15 (1) етил 3-[[4-[[5-хлор-3-метилфуро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

До суміші 4-[[5-хлор-3-метилфуро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно]бензойної  
 20 кислоти (300 мг), синтезованої в Прикладі A127(7), етил 3-(метиламіно)пропаноату (148 мг),  
 моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (173 мг), триетиламіну (315 мкл) і N,N-диметилформаміду  
 (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (217 мг) і суміш  
 перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 днів. Додавали насичений водний розчин  
 25 хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт  
 промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили  
 над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою  
 30 хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку  
 цільову сполуку (332 мг, 86%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 1,38 (м, 8 H), 1,44 - 1,56 (м, 1 H), 1,61 - 1,99 (м, 4 H),  
 2,03 - 2,15 (м, 1 H), 2,31 (с, 3 H), 2,61 (т, J=6,9 Гц, 2 H), 3,00 (с, 3 H), 3,69 (т, J=6,9 Гц, 2 H), 4,06 -  
 30 4,17 (м, 2 H), 4,29 - 4,36 (м, 1 H), 4,39 - 4,47 (м, 1 H), 6,54 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,14 (д, J=8,5 Гц, 1 H),  
 7,21 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 1 H).

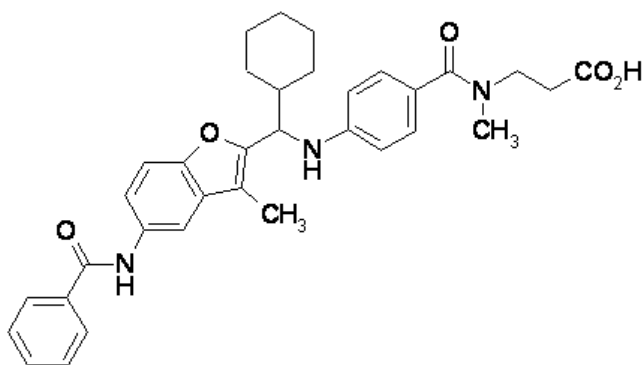
(2) 3-[[4-[[5-хлор-3-метилфуро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[5-хлор-3-метилфуро[3,2-b]піридин-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (332 мг), синтезованого  
 35 вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду літію  
 (3,00 мл), суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували при  
 пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу  
 кислоту (3,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку  
 40 цільову сполуку (278 мг, 89%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 1,38 (м, 5 H), 1,44 - 1,56 (м, 1 H), 1,61 - 1,98 (м, 4 H),  
 2,02 - 2,15 (м, 1 H), 2,31 (с, 3 H), 2,62 (т, J=6,3 Гц, 2 H), 3,00 (с, 3 H), 3,68 (т, J=6,3 Гц, 2 H), 4,43  
 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 6,54 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,14 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 7,22 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,57 (д,  
 45 J=8,5 Гц, 1 H).

Приклад A129

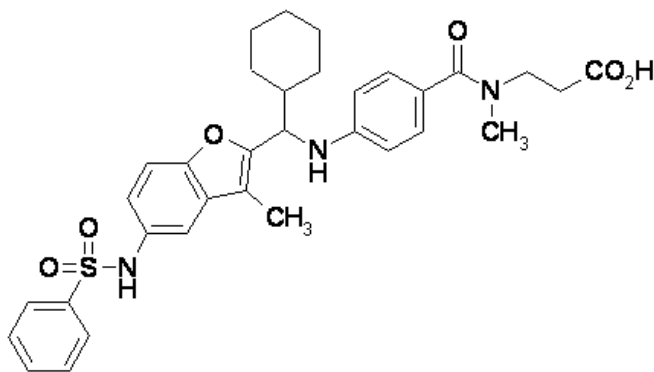
3-[[4-[[циклогексил{3-метил-5-[(фенілкарбоніл)аміно]-1-бензофуран-2-іл}метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



До розчину (10 мл) етил 3-[[4-[[5-аміно-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (280 мг), синтезованого в Прикладі A110(5), в N,N-диметилацетаміді додавали бензоїлхлорид (99 мкл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи блідо-червоне масло. До суміші одержаного масла, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду літію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (303 мг, 94%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,38 (м, 5 H), 1,46 - 1,58 (м, 1 H), 1,60 - 1,99 (м, 4 H), 2,03 - 2,16 (м, 1 H), 2,19 (с, 3 H), 2,44 - 2,60 (м, 2 H), 2,96 (с, 3 H), 3,49 - 3,64 (м, 2 H), 4,36 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 6,54 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,13 - 7,33 (м, 4 H), 7,39 - 7,56 (м, 3 H), 7,80 (с, 1 H), 7,85 - 7,92 (м, 2 H), 8,21 (с, 1 H).

Приклад A130  
3-[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[(фенілсульфоніл)аміно]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[(фенілсульфоніл)аміно]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

До розчину (10 мл) етил 3-[[4-[[5-аміно-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (254 мг), синтезованого в Прикладі A110(5), в N,N-диметилацетаміді додавали бензолсульфонілхлорид (99 мкл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (312 мг, 96%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 1,34 (м, 8 Н), 1,41 - 1,54 (м, 1 Н), 1,58 - 1,95 (м, 4 Н), 2,04 - 2,12 (м, 1 Н), 2,18 (с, 3 Н), 2,56 - 2,68 (м, 2 Н), 3,02 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=6,7 Гц, 2 Н), 4,12 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,28 - 4,39 (м, 2 Н), 6,51 - 6,58 (м, 3 Н), 6,78 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1 Н), 7,14 - 7,24 (м, 4 Н), 7,37 - 7,46 (м, 2 Н), 7,48 - 7,56 (м, 1 Н), 7,68 - 7,74 (м, 2 Н).

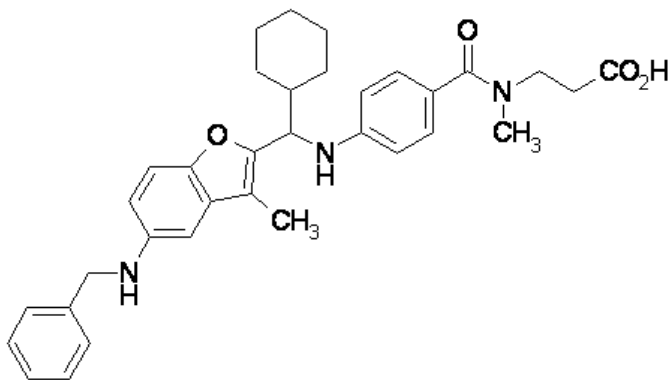
5 (2)3-[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[(фенілсульфоніл)аміно]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[(фенілсульфоніл)аміно]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (312 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (240 мг, 80%), як білу тверду речовину.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,89 - 1,37 (м, 5 Н), 1,40 - 1,55 (м, 1 Н), 1,58 - 1,97 (м, 4 Н), 2,02 - 2,13 (м, 1 Н), 2,16 (с, 3 Н), 2,62 (т, J=6,1 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,68 (т, J=6,1 Гц, 2 Н), 4,34 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 6,53 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,79 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1 Н), 6,84 - 6,98 (м, 1 Н), 7,11 - 7,25 (м, 4 Н), 7,34 - 7,42 (м, 2 Н), 7,45 - 7,53 (м, 1 Н), 7,67 - 7,74 (м, 2 Н).

Приклад А131

20 3-[[4-[[5-(бензиламіно)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



25 (1) етил 3-[[4-[[5-(бензиламіно)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

До суміші етил 3-[[4-[[5-аміно-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (322 мг), синтезованого в Прикладі А110(5), бензальдегіду (100 мкл) і етанолу (10 мл) додавали оцтову кислоту (56 мкл) і ціаноборгідрид натрію (61,6 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (354 мг, 93%), як безбарвне масло.

35 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 1,37 (м, 8 Н), 1,47 - 1,96 (м, 5 Н), 2,01 - 2,12 (м, 1 Н), 2,17 (с, 3 Н), 2,56 - 2,67 (м, 2 Н), 3,02 (с, 3 Н), 3,66 - 3,77 (м, 3 Н), 4,06 - 4,18 (м, 2 Н), 4,29 - 4,39 (м, 4 Н), 6,51 - 6,64 (м, 4 Н), 7,14 - 7,43 (м, 8 Н).

(2)3-[[4-[[5-(бензиламіно)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

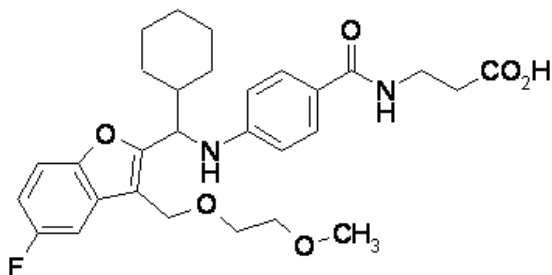
40 До суміші етил 3-[[4-[[5-(бензиламіно)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (354 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (310 мг, 92%), як білу тверду речовину.

45 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 1,34 (м, 5 Н), 1,47 - 1,58 (м, 1 Н), 1,60 - 1,97 (м, 4 Н), 2,01 - 2,12 (м, 1 Н), 2,17 (с, 3 Н), 2,67 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,04 (с, 3 Н), 3,65 - 3,73 (м, 2 Н), 4,30 -

4,36 (м, 3 Н), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,59 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1 Н), 6,63 - 6,67 (м, 1 Н), 7,17 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 7,20 - 7,42 (м, 7 Н).

Приклад А132

3-[(4-[(циклогексил{5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)аміно]пропанова кислота



(1) метил 5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-карбоксилат

До розчину (25 мл) 2-метоксиетанолу (2,74 мл) в N,N-диметилформаміді додавали гідрид натрію (60%, в маслі, 835 мг) при 0 °С і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Після перемішування, при 0 °С додавали розчин (25 мл) метил 3-(бромметил)-5-фтор-1-бензофуран-2-карбоксилату (5,00 г), синтезованого в Прикладі А47(2) в N,N-диметилформаміді. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 5 г, потім додавали насичений водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 40% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,54 г, 31%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,40 (с, 3 Н), 3,57 - 3,62 (м, 2 Н), 3,66 - 3,72 (м, 2 Н), 3,99 (с, 3 Н), 5,11 (с, 2 Н), 7,14 - 7,22 (м, 1 Н), 7,45 - 7,51 (м, 1 Н), 7,60 - 7,65 (м, 1 Н).

(2){5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-іл}метанол

До суміші метил 5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-карбоксилату (1,54 г), синтезованого вище, хлориду кальцію (1,21 г), етанолу (15 мл) і тетрагідрофурану (15 мл) додавали боргідрид натрію (825 мг) при 0 °С і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,34 г, 97%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,38 (с, 3 Н), 3,55 - 3,60 (м, 2 Н), 3,63 - 3,68 (м, 2 Н), 4,73 (с, 2 Н), 4,76 (шс, 2 Н), 6,95 - 7,04 (м, 1 Н), 7,17 - 7,23 (м, 1 Н), 7,33 - 7,40 (м, 1 Н).

(3)5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-карбальдегід

До суміші {5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-іл}метанолу (2,65 г), синтезованого вище, 4-метилморфоліну N-оксиду (2,44 г) і ацетонітрилу (50 мл) додавали перрутентат тетрапропіламонію (366 мг), суміш перемішували протягом 5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 30% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,33 г, 51%), як жовте масло.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 3,41 (с, 3 Н), 3,58 - 3,64 (м, 2 Н), 3,72 - 3,77 (м, 2 Н), 5,07 (с, 2 Н), 7,21 - 7,29 (м, 1 Н), 7,48 - 7,57 (м, 2 Н), 10,09 (с, 1 Н).

(4)циклогексил{5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-іл}метанон

До розчину (20 мл) 5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-карбальдегіду (1,33 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали 1,0М розчин (7,91 мл) циклогексилмагнійброміду в тетрагідрофурані при 0 °С і суміш перемішували протягом 2 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 40% етилацетат/гексан) одержуючи блідо-жовте масло. До суміші одержаного масла, 4-метилморфоліну N-оксиду (933 мг) і ацетонітрилу (20 мл) додавали перрутентат тетрапропіламонію (140 мг), суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на

силікагелі (0 - 20% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (881 мг, 50%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,17 - 1,55 (м, 5 H), 1,70 - 1,80 (м, 1 H), 1,80 - 2,01 (м, 4 H), 3,24 - 3,37 (м, 1 H), 3,40 (с, 3 H), 3,57 - 3,63 (м, 2 H), 3,66 - 3,72 (м, 2 H), 5,11 (с, 2 H), 7,14 - 7,23 (м, 1 H), 7,41 - 7,48 (м, 1 H), 7,64 - 7,70 (м, 1 H).

(5) метил 4-[(циклогексил{5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]бензоат

До суміші циклогексил{5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-іл}метанону (881 мг), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (440 мг), триетиламіну (2,93 мл) і метиленхлориду (10 мл) додавали 1,0М розчин (3,16 мл) хлорид титану (IV) в метиленхлориді і суміш перемішували в атмосфері аргону протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричневу тверду речовину. До розчину (10 мл) одержаної твердої речовини в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (301 мкл) і ціаноборгідрид натрію (331 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 40% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (482 мг, 39%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,96 - 1,35 (м, 5 H), 1,41 - 1,51 (м, 1 H), 1,58 - 1,85 (м, 3 H), 1,86 - 2,01 (м, 1 H), 2,01 - 2,13 (м, 1 H), 3,43 (с, 3 H), 3,53 - 3,60 (м, 2 H), 3,60 - 3,67 (м, 2 H), 3,80 (с, 3 H), 4,46 - 4,72 (м, 3 H), 4,99 (д, J=8,8 Гц, 1 H), 6,60 (д, J=9,0 Гц, 2 H), 6,88 - 6,98 (м, 1 H), 7,13 - 7,19 (м, 1 H), 7,27 - 7,34 (м, 1 H), 7,78 (д, J=9,0 Гц, 2 H).

(6)4-[(циклогексил{5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]бензойна кислота

До суміші метил 4-[(циклогексил{5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]бензоату (482 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (5,00 мл), суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (5,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (437 мг, 93%), як біло-червону тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,99 - 1,35 (м, 5 H), 1,40 - 1,53 (м, 1 H), 1,59 - 1,85 (м, 3 H), 1,86 - 2,14 (м, 2 H), 3,44 (с, 3 H), 3,52 - 3,70 (м, 4 H), 4,49 - 4,73 (м, 3 H), 6,62 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 6,91 - 7,00 (м, 1 H), 7,14 - 7,20 (м, 1 H), 7,29 - 7,36 (м, 1 H), 7,84 (д, J=8,9 Гц, 2 H).

(7) етил 3-[(4-[(циклогексил{5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл)карбоніл)аміно]пропаноат

До суміші 4-[(циклогексил{5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]бензойної кислоти (200 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (101 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (101 мг), триетиламіну (184 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (126 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (216 мг, 89%), як біло-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 1,34 (м, 8 H), 1,41 - 1,52 (м, 1 H), 1,60 - 2,01 (м, 4 H), 2,03 - 2,13 (м, 1 H), 2,58 (т, J=5,9 Гц, 2 H), 3,43 (с, 3 H), 3,54 - 3,69 (м, 6 H), 4,13 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 4,45 - 4,53 (м, 1 H), 4,57 (д, J=12,1 Гц, 1 H), 4,65 (д, J=12,1 Гц, 1 H), 4,87 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 6,56 - 6,65 (м, 3 H), 6,88 - 6,98 (м, 1 H), 7,14 - 7,20 (м, 1 H), 7,28 - 7,34 (м, 1 H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 2 H).

(8)3-[(4-[(циклогексил{5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл)карбоніл)аміно]пропанова кислота

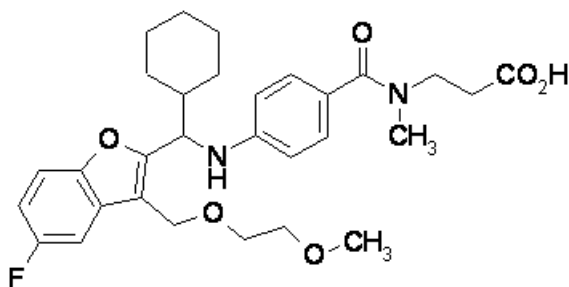
До суміші етил 3-[(4-[(циклогексил{5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл)карбоніл)аміно]пропаноату (216 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу

кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (69,6 мг, 34%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,99 - 1,35 (м, 5 H), 1,40 - 1,51 (м, 1 H), 1,59 - 1,85 (м, 3 H), 1,84 - 2,00 (м, 1 H), 2,01 - 2,12 (м, 1 H), 2,63 (т, J=5,7 Гц, 2 H), 3,42 (с, 3 H), 3,54 - 3,69 (м, 6 H), 4,49 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 4,56 (д, J=12,1 Гц, 1 H), 4,64 (д, J=12,1 Гц, 1 H), 6,53 - 6,67 (м, 3 H), 6,88 - 6,99 (м, 1 H), 7,12 - 7,20 (м, 1 H), 7,27 - 7,34 (м, 1 H), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 2 H).

Приклад A133

3-[(4-[(циклогексил{5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл)карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[(4-[(циклогексил{5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл)карбоніл](метил)аміно]пропаноат

До суміші 4-[(циклогексил{5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]бензойної кислоти (200 мг), синтезованої в Прикладі A132(6), етил 3-(метиламіно)пропаноату (86,4 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (101 мг), триетиламіну (184 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (126 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (175 мг, 70%), як блідо-коричнєве масло

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 1,37 (м, 8 H), 1,42 - 1,53 (м, 1 H), 1,59 - 2,00 (м, 4 H), 2,03 - 2,14 (м, 1 H), 2,61 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,42 (с, 3 H), 3,54 - 3,75 (м, 6 H), 4,11 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 4,42 - 4,51 (м, 1 H), 4,59 (д, J=12,1 Гц, 1 H), 4,65 (д, J=12,1 Гц, 1 H), 4,71 (д, J=8,5 Гц, 1 H), 6,59 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 6,89 - 6,98 (м, 1 H), 7,16 - 7,23 (м, 3 H), 7,28 - 7,34 (м, 1 H).

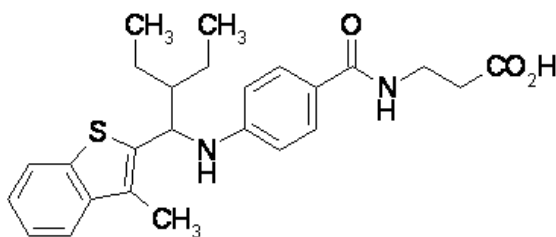
(2) 3-[(4-[(циклогексил{5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл)карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-[(4-[(циклогексил{5-фтор-3-[(2-метоксиетокси)метил]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл)карбоніл](метил)аміно]пропаноату (175 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл), при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (143 мг, 82%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,99 - 1,35 (м, 5 H), 1,40 - 1,51 (м, 1 H), 1,60 - 2,00 (м, 4 H), 2,02 - 2,15 (м, 1 H), 2,64 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,42 (с, 3 H), 3,54 - 3,75 (м, 6 H), 4,47 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 4,59 (д, J=12,3 Гц, 1 H), 4,66 (д, J=12,3 Гц, 1 H), 6,60 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,89 - 6,99 (м, 1 H), 7,16 - 7,25 (м, 3 H), 7,28 - 7,35 (м, 1 H).

Приклад A134

3-[(4-[(2-етил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил)аміно]феніл)карбоніл]аміно]пропанова кислота



(1) 2-етил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутан-1-он

До суміші 3-метил-1-бензотіофену (1,00 г), 2-етилбутирилхлориду (1,02 мл) і нітрометану (10 мл) додавали хлорид алюмінію (1,35 г) при 0 °C і суміш перемішували протягом 3 г. До гасіння реакції додавали воду і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 10% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,65 г, 99%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 (т, J=7,4 Гц, 6 Н), 1,51 - 1,67 (м, 2 Н), 1,75 - 1,92 (м, 2 Н), 2,78 (с, 3 Н), 2,97 - 3,08 (м, 1 Н), 7,40 - 7,53 (м, 2 Н), 7,81 - 7,91 (м, 2 Н).

(2) метил 4-{{2-етил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил}аміно}бензоат

До суміші 2-етил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутан-1-ону (1,65 г), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (1,15 г), триетиламіну (7,47 мл) і метиленхлориду (15 мл) додавали 1,0М розчин (8,04 мл) хлорид титану (IV) в метиленхлориді і суміш перемішували в атмосфері аргону протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, метиленхлорид упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До суміші одержаного масла, метил 4-амінобензоату (506 мг), триетиламіну (7,47 мл) і метиленхлориду (30 мл) додавали хлорид титану (IV) (882 мкл) і суміш перемішували в атмосфері аргону протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (30 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (797 мкл) і ціаноборгідрид натрію (842 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі перемішували 1,5 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, органічний розчинник упарювали на випаровувачі, і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (10 - 40% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (580 мг, 23%), як блідо-коричнєву тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,84 - 0,99 (м, 6 Н), 1,33 - 1,56 (м, 3 Н), 1,67 - 1,84 (м, 2 Н), 2,46 (с, 3 Н), 3,79 (с, 3 Н), 4,45 (д, J=6,6 Гц, 1 Н), 4,81 - 4,89 (м, 1 Н), 6,52 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 7,22 - 7,29 (м, 1 Н), 7,31 - 7,38 (м, 1 Н), 7,61 - 7,66 (м, 1 Н), 7,67 - 7,71 (м, 1 Н), 7,77 (д, J=9,0 Гц, 2 Н).

(3) 4-{{2-етил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил}аміно}бензойної кислоти

До суміші метил 4-{{2-етил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил}аміно}бензоату (580 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (10 мл) і етанолу (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (10,0 мл), суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (10,0 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (529 мг, 95%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,87 - 0,99 (м, 6 Н), 1,32 - 1,56 (м, 3 Н), 1,67 - 1,83 (м, 2 Н), 2,46 (с, 3 Н), 4,46 - 4,54 (м, 1 Н), 4,82 - 4,91 (м, 1 Н), 6,53 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,22 - 7,30 (м, 1 Н), 7,32 - 7,39 (м, 1 Н), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1 Н), 7,70 (д, J=7,6 Гц, 1 Н), 7,81 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

(4) етил 3-{{(4-{{2-етил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропаноат

До суміші 4-{{2-етил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил}аміно}бензойної кислоти (250 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (157 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (156 мг), триетиламіну (284 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (196 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 днів. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт

промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (330 мг, кількісно), як біло-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,86 - 0,97 (м, 6 Н), 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3 Н), 1,33 - 1,55 (м, 3 Н), 1,67 - 1,83 (м, 2 Н), 2,46 (с, 3 Н), 2,54 - 2,60 (м, 2 Н), 3,60 - 3,68 (м, 2 Н), 4,12 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,35 (д, J=6,6 Гц, 1 Н), 4,79 - 4,86 (м, 1 Н), 6,50 - 6,61 (м, 3 Н), 7,22 - 7,29 (м, 1 Н), 7,31 - 7,37 (м, 1 Н), 7,52 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,61 - 7,66 (м, 1 Н), 7,66 - 7,71 (м, 1 Н).

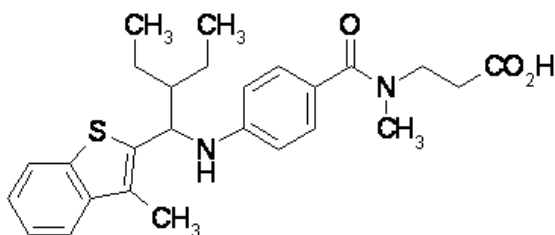
(5)3-[[4-[[2-етил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[2-етил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропаноату (330 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (272 мг, 91%), як біло-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,86 - 0,97 (м, 6 Н), 1,32 - 1,56 (м, 3 Н), 1,66 - 1,83 (м, 2 Н), 2,45 (с, 3 Н), 2,60 (т, J=5,5 Гц, 2 Н), 3,57 - 3,66 (м, 2 Н), 4,82 (д, J=6,0 Гц, 1 Н), 6,47 - 6,58 (м, 3 Н), 7,22 - 7,29 (м, 1 Н), 7,31 - 7,38 (м, 1 Н), 7,50 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,64 (д, J=7,5 Гц, 1 Н), 7,69 (д, J=7,9 Гц, 1 Н).

Приклад A135

3-[[4-[[2-етил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



(1) етил 3-[[4-[[2-етил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат

До суміші 4-[[2-етил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил]аміно]бензойної кислоти (250 мг), синтезованої в Прикладі A134(3), етил 3-(метиламіно)пропаноату (134 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (156 мг), триетиламіну (284 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (196 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі 2,5 днів. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (253 мг, 77%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,87 - 0,97 (м, 6 Н), 1,22 (т, J=7,1 Гц, 3 Н), 1,32 - 1,54 (м, 3 Н), 1,67 - 1,82 (м, 2 Н), 2,45 (с, 3 Н), 2,60 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,00 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,10 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,23 (д, J=6,3 Гц, 1 Н), 4,76 - 4,83 (м, 1 Н), 6,51 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 7,22 - 7,29 (м, 1 Н), 7,31 - 7,38 (м, 1 Н), 7,61 - 7,66 (м, 1 Н), 7,68 - 7,72 (м, 1 Н).

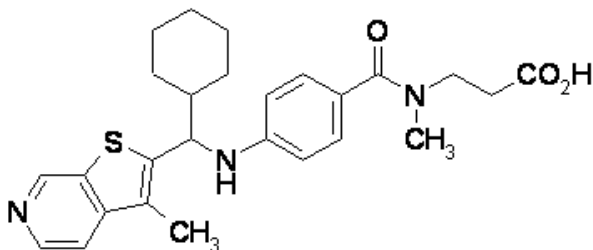
(2)3-[[4-[[2-етил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[2-етил-1-(3-метил-1-бензотіофен-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноату (253 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (225 мг, 95%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,84 - 0,99 (м, 6 Н), 1,30 - 1,56 (м, 3 Н), 1,66 - 1,81 (м, 2 Н), 2,45 (с, 3 Н), 2,64 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,68 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 4,80 (д, J=6,4 Гц, 1 Н), 6,52 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,21 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,23 - 7,30 (м, 1 Н), 7,31 - 7,38 (м, 1 Н), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 7,71 (д, J=7,5 Гц, 1 Н).

#### 5 Приклад А136

3-{[(4-{[циклогексил(3-метилтієно[2,3-с]піридин-2-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



#### 10 (1) етил 3-метилтієно[2,3-с]піридин-2-карбоксилат

До розчину (120 мл) 3-хлорпіридин-4-карбонітрилу (10,3 г) в тетрагідрофурані додавали 3,0М розчин (49,8 мл) метилмагнійхлориду в тетрагідрофурані в атмосфері азоту при 0 °С і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До реакційної суміші додавали воду (50 мл), потім до реакційної суміші додавали 10% сірчану кислоту (100 мл) і суміш перемішували протягом ночі. Карбонат натрію додавали до підкислення розчину до pH=9 і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі одержуючи безбарвне масло (6,10 г). До суміші одержаного масла (6,00 г), етилмеркаптоацетату (11,6 мл) і безводного N,N-диметилформаміду (100 мл) при 5 °С протягом 30 хв додавали гідрид натрію (60%, в маслі, 4,0 г) і суміш перемішували при 5 °С протягом 20 хв потім при кімнатній температурі протягом ночі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш виливали у воду. Твердий осад збирали фільтруванням і перекристалізували з петролейний ефір/етилацетат одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (5,12 г, 31%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,42 (т, J = 7,2 Гц, 3Н), 2,76 (с, 3Н), 4,41 (к, J = 7,2 Гц, 2Н), 7,69 (дд, J = 5,7, 0,9 Гц, 1Н), 8,57 (д, J = 5,7 Гц, 1Н), 9,14 (д, J = 0,6 Гц, 1Н).

#### 20 (2)3-метилтієно[2,3-с]піридин-2-карбальдегід

До суміші етил 3-метилтієно[2,3-с]піридин-2-карбоксилату (2,00 г), синтезованого вище, хлориду кальцію (2,01 г), етанолу (30 мл) і тетрагідрофурану (30 мл) при 0 °С додавали боргідрид натрію (1,37 г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи блідо-жовту тверду речовину. До розчину (40 мл) одержаної твердої речовини в тетрагідрофурані додавали активний діоксид марганцю (8,10 г) і суміш перемішували при 50 °С протягом 8 г. Діоксид марганцю відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,39 г, 87%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,81 (с, 3 Н), 7,75 (дд, J=5,5, 1,1 Гц, 1 Н), 8,61 (д, J=5,5 Гц, 1 Н), 9,20 (д, J=1,1 Гц, 1 Н), 10,41 (с, 1 Н).

#### 40 (3)циклогексил(3-метилтієно[2,3-с]піридин-2-іл)метанон

До розчину (30 мл) 3-метилтієно[2,3-с]піридин-2-карбальдегіду (1,39 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали 1,0М розчин (15,7 мл) циклогексилмагнійброміду в тетрагідрофурані при 0 °С і суміш перемішували протягом 1,5 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції, тетрагідрофуран упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи блідо-жовту тверду речовину. До суміші одержаної твердої речовини, 4-метилморфоліну N-оксиду (680 мг) і ацетонітрилу (20 мл) додавали перруттенат тетрапропіламонію (113 мг), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок

очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 40% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (628 мг, 31%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,22 - 1,62 (м, 5 H), 1,70 - 1,81 (м, 1 H), 1,82 - 1,94 (м, 2 H), 1,95 - 2,06 (м, 2 H), 2,73 (с, 3 H), 2,97 - 3,09 (м, 1 H), 7,71 (дд, J=5,5, 1,1 Гц, 1 H), 8,58 (д, J=5,5 Гц, 1 H), 9,16 (д, J=1,1 Гц, 1 H).

(4)-4-[[циклогексил(3-метилтієно[2,3-с]піридин-2-іл)метил]аміно}бензойна кислота

До суміші циклогексил(3-метилтієно[2,3-с]піридин-2-іл)метанону (628 мг), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (402 мг), триетиламіну (2,70 мл) і метиленхлориду (10 мл) додавали хлорид титану (IV) (318 мкл) і суміш перемішували в атмосфері аргону протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (30 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (277 мкл) і ціаноборгідрид натрію (304 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, органічний розчинник упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи оранжеву тверду речовину. До суміші одержаної твердої речовини, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (5,00 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 4 г. До реакційної суміші додавали 1N хлорводневу кислоту (5,00 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (40 - 100% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (202 мг, 22%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,07 - 1,34 (м, 5 H), 1,40 - 1,93 (м, 5 H), 2,01 - 2,16 (м, 1 H), 2,50 (с, 3 H), 4,58 - 4,69 (м, 2 H), 6,51 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 7,52 (дд, J=5,6, 0,9 Гц, 1 H), 7,82 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 8,49 (д, J=5,6 Гц, 1 H), 8,95 (д, J=0,9 Гц, 1 H).

(5) етил 3-[[4-[[циклогексил(3-метилтієно[2,3-с]піридин-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат

До суміші 4-[[циклогексил(3-метилтієно[2,3-с]піридин-2-іл)метил]аміно}бензойної кислоти (202 мг), синтезованої вище, етил 3-(метиламіно)пропаноату (104 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (122 мг), триетиламіну (222 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміду (152 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 100% етилацетат/гексан, потім 0 - 10% метанол/оцтова кислота) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (151 мг, 58%), як блідо-жовте масло.

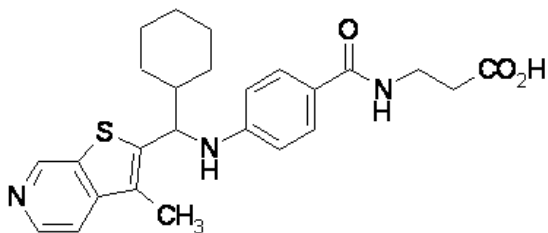
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,06 - 1,36 (м, 8 H), 1,53 - 1,88 (м, 5 H), 2,03 - 2,16 (м, 1 H), 2,48 (с, 3 H), 2,60 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 2,99 (с, 3 H), 3,69 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 4,10 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 4,35 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 4,58 (дд, J=7,3, 5,7 Гц, 1 H), 6,49 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,19 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,51 (дд, J=5,7, 1,1 Гц, 1 H), 8,48 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 8,95 (д, J=1,1 Гц, 1 H).

(6)3-[[4-[[циклогексил(3-метилтієно[2,3-с]піридин-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[циклогексил(3-метилтієно[2,3-с]піридин-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноату (151 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (80,2 мг, 56%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,04 - 1,34 (м, 5 H), 1,50 - 1,62 (м, 1 H), 1,63 - 1,88 (м, 4 H), 2,02 - 2,14 (м, 1 H), 2,48 (с, 3 H), 2,53 - 2,68 (м, 2 H), 3,00 (с, 3 H), 3,58 - 3,74 (м, 2 H), 4,57 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 6,47 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,19 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,55 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 8,43 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 8,94 (с, 1 H).

Приклад А137  
 3-{{{4-{{циклогексил(3-метилтієно[2,3-с]піридин-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропанова кислота



5

(1) етил 3-{{{4-{{циклогексил(3-метилтієно[2,3-с]піридин-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропаноат

До суміші 4-{{циклогексил(3-метилтієно[2,3-с]піридин-2-іл)метил}аміно}бензойної кислоти (201 мг), синтезованої в Прикладі А136(4), гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (122 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (121 мг), триетиламіну (220 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (152 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (60 - 100% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (209 мг, 83%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,06 - 1,37 (м, 8 H), 1,53 - 1,89 (м, 5 H), 2,05 - 2,16 (м, 1 H), 2,48 (с, 3 H), 2,56 (т, J=5,8 Гц, 2 H), 3,59 - 3,68 (м, 2 H), 4,12 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 4,50 (д, J=5,8 Гц, 1 H), 4,58 - 4,64 (м, 1 H), 6,50 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 6,61 (т, J=5,9 Гц, 1 H), 7,51 (дд, J=5,5, 1,1 Гц, 1 H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1 H), 8,93 (д, J=1,1 Гц, 1 H).

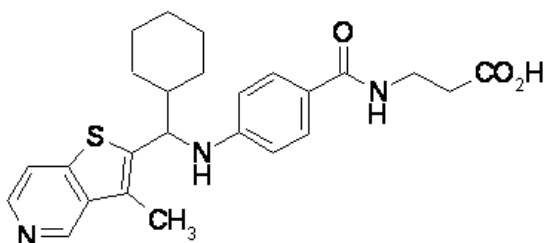
(2) 3-{{{4-{{циклогексил(3-метилтієно[2,3-с]піридин-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-{{{4-{{циклогексил(3-метилтієно[2,3-с]піридин-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропаноату (209 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (169 мг, 86%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,04 - 1,36 (м, 5 H), 1,49 - 1,89 (м, 5 H), 2,02 - 2,14 (м, 1 H), 2,48 (с, 3 H), 2,59 (т, J=5,7 Гц, 2 H), 3,51 - 3,77 (м, 2 H), 4,59 (д, J=7,2 Гц, 1 H), 6,47 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,85 (т, J=5,8 Гц, 1 H), 7,48 - 7,60 (м, 3 H), 8,42 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 8,88 (с, 1 H).

Приклад А138

3-{{{4-{{циклогексил(3-метилтієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропанова кислота



40

(1) етил 3-метилтієно[3,2-с]піридин-2-карбоксилат

Тіонілхлорид (100 мл) додавали до 4-хлорнікотинової кислоти (22,4 г) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували при пониженому тиску. До розчину (300 мл) залишку в метиленхлориді додавали N,O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (13,8 г) і триетиламін (60 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі

45

протягом 5 г. До реакційної суміші додавали воду і реакційну суміш екстрагували метиленхлоридом. Екстракт сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. До розчину (300 мл) залишку в тетрагідрофурані додавали 3,0 М розчин (54 мл) метилмагнійхлориду в ефірі при  $-78^{\circ}\text{C}$  і суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 10 г. Реакційну суміш підкислювали водним розчином карбонату натрію до  $\text{pH}=9$  і екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску одержуючи безбарвне масло. До суміші одержаного масла, етилмеркаптоацетату (21 мл) і безводного N,N-диметилформаміду (200 мл) додавали гідрид натрію (60%, в маслі, 7,34 г) при  $5^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хв і суміш перемішували при  $5^{\circ}\text{C}$  протягом 20 хв і потім при кімнатній температурі протягом 18 г. До гасіння реакції додавали воду і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Одержану тверду речовину перекристалізували з петролейний ефір/етилацетат одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (5,45 г, 17%), як білу тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 1,43 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 2,85 (с, 3H), 4,42 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 7,74 (дд, J = 5,7, 0,9 Гц, 1H), 8,55 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 9,14 (д, J = 1,2 Гц, 1H).

#### (2)3-метилтієно[3,2-с]піридин-2-карбальдегід

До суміші етил 3-метилтієно[3,2-с]піридин-2-карбоксилату (3,40 г), синтезованого вище, хлориду кальцію (3,42 г), етанолу (30 мл) і тетрагідрофурану (30 мл) додавали боргідрид натрію (2,33 г) при  $0^{\circ}\text{C}$ , і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи блідо-жовте масло. До розчину (60 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали активний діоксид марганцю (14,4 г) і суміш перемішували при  $50^{\circ}\text{C}$  протягом ночі. Діоксид марганцю відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,54 г, 56%), як блідо-коричневу тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 2,89 (с, 3 H), 7,79 (дд, J=5,5, 0,8 Гц, 1 H), 8,58 (д, J=5,5 Гц, 1 H), 9,21 (д, J=0,8 Гц, 1 H), 10,35 (с, 1 H).

#### (3)циклогексил(3-метилтієно[3,2-с]піридин-2-іл)метанон

До розчину (40 мл) 3-метилтієно[3,2-с]піридин-2-карбальдегіду (1,87 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали 1,0М розчин (21,2 мл) циклогексилмагнійброміду в тетрагідрофурані при  $0^{\circ}\text{C}$  і суміш перемішували протягом 1 г. Додавали ще 1,0М розчин (10,0 мл) циклогексилмагнійброміду в тетрагідрофурані і суміш ще перемішували при  $0^{\circ}\text{C}$  протягом 1 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 90% етилацетат/гексан) одержуючи блідо-жовту тверду речовину. До суміші одержаної твердої речовини, 4-метилморфоліну N-оксиду (1,24 мг) і ацетонітрилу (30 мл) додавали перрутенат тетрапропіламонію (164 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (10 - 50% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (864 мг, 31%), як білу тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 1,19 - 1,61 (м, 5 H), 1,69 - 1,80 (м, 1 H), 1,81 - 1,92 (м, 2 H), 1,93 - 2,04 (м, 2 H), 2,82 (с, 3 H), 2,93 - 3,05 (м, 1 H), 7,75 (дд, J=5,7, 1,0 Гц, 1 H), 8,55 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 9,17 (д, J=1,0 Гц, 1 H).

#### (4)4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]аміно]бензойна кислота

До суміші циклогексил(3-метилтієно[3,2-с]піридин-2-іл)метанону (864 мг), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (553 мг), триетиламіну (3,71 мл) і метиленхлориду (20 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  додавали хлорид титану (IV) (439 мкл) і суміш перемішували в атмосфері аргону протягом ночі при кімнатній температурі. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (20 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (268 мкл) і ціаноборгідрид натрію (419 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі перемішували 1,5 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи блідо-коричнєву тверду речовину. До суміші одержаної твердої

речовини, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (5,00 мл) і суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником. Додавали ще тетрагідрофуран (5 мл), етанол (5 мл) і 1N водний розчин гідроксиду натрію (5,00 мл), суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 2,5 г і додавали етилендіамін (1,00 мл). Суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 4 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок підкислювали 1N хлорводневою кислотою до pH=4 і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (50 - 100% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (432 мг, 34%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,04 - 1,37 (м, 5 H), 1,53 - 1,90 (м, 5 H), 2,03 - 2,15 (м, 1 H), 2,56 (с, 3 H), 4,55 - 4,66 (м, 2 H), 6,51 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,63 (дд, J=5,5, 1,1 Гц, 1 H), 7,84 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 8,39 (д, J=5,5 Гц, 1 H), 8,97 (д, J=1,1 Гц, 1 H).

(5) етил 3-{{{4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропаноат

До суміші 4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]аміно}бензойної кислоти (211 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (128 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (128 мг), триетиламіну (233 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміду (160 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (60 - 100% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (214 мг, 80%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,05 - 1,37 (м, 8 H), 1,53 - 1,91 (м, 5 H), 2,04 - 2,16 (м, 1 H), 2,50 - 2,63 (м, 5 H), 3,58 - 3,70 (м, 2 H), 4,12 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 4,42 (д, J=5,8 Гц, 1 H), 4,52 - 4,62 (м, 1 H), 6,51 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,59 (т, J=5,8 Гц, 1 H), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,60 (д, J=5,5 Гц, 1 H), 8,37 (д, J=5,5 Гц, 1 H), 8,93 (с, 1 H).

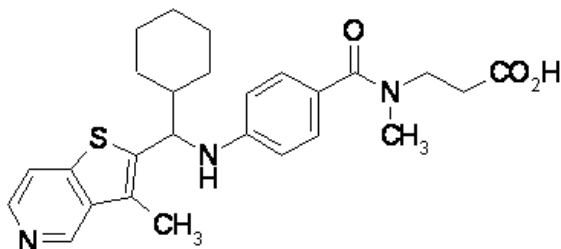
(6) 3-{{{4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропаноат

До суміші етил 3-{{{4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропаноату (186 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (186 мг, 93%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,05 - 1,36 (м, 5 H), 1,55 - 1,64 (м, 1 H), 1,65 - 1,90 (м, 4 H), 2,03 - 2,15 (м, 1 H), 2,56 (с, 3 H), 2,61 (т, J=5,1 Гц, 2 H), 3,52 - 3,67 (м, 1 H), 3,73 - 3,89 (м, 1 H), 4,56 (д, J=7,2 Гц, 1 H), 6,48 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,89 - 6,99 (м, 1 H), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,69 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 8,31 (д, J=5,7 Гц, 1 H), 8,96 (с, 1 H).

Приклад A139

3-{{{4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропаноат



(1) етил 3-{{{4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропаноат

До суміші 4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]аміно}бензойної кислоти (209 мг), синтезованої в Прикладі A138(4), етил 3-(метиламіно)пропаноату (108 мг), моногідрату

1-гідроксибензотриазолу (126 мг), триетиламіну (229 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (158 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт

промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (60 - 100% етилацетат/гексан, потім 0 - 10% метанол/етилацетат) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (180 мг, 66%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,04 - 1,38 (м, 8 H), 1,52 - 1,94 (м, 5 H), 2,02 - 2,16 (м, 1 H),

2,55 (с, 3 H), 2,60 (т, J=6,9 Гц, 2 H), 2,99 (с, 3 H), 3,69 (т, J=6,9 Гц, 2 H), 4,10 (к, J=6,8 Гц, 2 H),

4,27 - 4,39 (м, 1 H), 4,49 - 4,59 (м, 1 H), 6,49 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,19 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,62 (д,

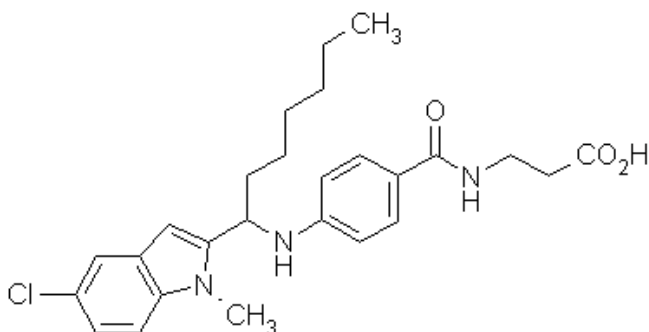
J=5,5 Гц, 1 H), 8,38 (д, J=5,5 Гц, 1 H), 8,93 (с, 1 H).

(2)3-[[4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота  
До суміші етил 3-[[4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-с]піридин-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноату (180 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (1,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (136 мг, 80%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,03 - 1,32 (м, 5 H), 1,52 - 1,63 (м, 1 H), 1,63 - 1,89 (м, 4 H), 2,03 - 2,15 (м, 1 H), 2,53 (с, 3 H), 2,58 - 2,74 (м, 2 H), 3,03 (с, 3 H), 3,62 - 3,79 (м, 2 H), 4,54 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 6,48 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,22 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,67 (д, J=5,5 Гц, 1 H), 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1 H), 8,93 (с, 1 H).

Приклад A140

3-[[4-[[1-(5-хлор-1-метил-1H-індол-2-іл)гептил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1)1-(5-хлор-1-метил-1H-індол-2-іл)гептан-1-он

До розчину (10 мл) 1-(5-хлор-1H-індол-2-іл)гептан-1-ону (1,00 г), синтезованого в Прикладі A106(2) в N,N-диметилформаміді додавали гідрид натрію (60%, в маслі, 182 мг) при 0 °C і суміш перемішували в атмосфері аргону протягом 30 хв. Після перемішування, додавали метилйодид (354 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали гексан одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (367 мг, 35%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 - 0,94 (м, 3 H), 1,24 - 1,46 (м, 6 H), 1,68 - 1,81 (м, 2 H), 2,90 - 2,98 (м, 2 H), 4,05 (с, 3 H), 7,19 (с, 1 H), 7,28 - 7,31 (м, 2 H), 7,63 - 7,66 (м, 1 H).

(2) метил 4-[[1-(5-хлор-1-метил-1H-індол-2-іл)гептил]аміно}бензоат

До суміші 1-(5-хлор-1-метил-1H-індол-2-іл)гептан-1-ону (1,05 г), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (629 мг), триетиламіну (4,21 мл) і метиленхлориду (10 мл) додавали 1,0M розчин (4,54 мл) хлориду титану (IV) в метиленхлориді при 0 °C і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері аргону. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричневу тверду речовину. До розчину (10 мл) одержаної

твердої речовини в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (1,08 мл) і ціаноборгідрид натрію (475 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 30% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,15 г, 74%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,83 - 0,91 (м, 3 Н), 1,21 - 1,53 (м, 8 Н), 1,88 - 2,08 (м, 2 Н), 3,68 (с, 3 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,25 (д, J=7,1 Гц, 1 Н), 4,60 - 4,70 (м, 1 Н), 6,37 (с, 1 Н), 6,55 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 7,13 (дд, J=8,7, 1,9 Гц, 1 Н), 7,19 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 7,49 (д, J=1,9 Гц, 1 Н), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 2 Н).

(3)4-{{1-(5-хлор-1-метил-1Н-індол-2-іл)гептил}аміно}бензойна кислота

До суміші метил 4-{{1-(5-хлор-1-метил-1Н-індол-2-іл)гептил}аміно}бензоату (1,15 г), синтезованого вище, тетрагідрофурану (15 мл) і етанолу (15 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (15 мл), суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (30 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (15 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,09 г, 98%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,86 (т, J=6,5 Гц, 3 Н), 1,11 - 1,51 (м, 8 Н), 1,79 - 2,04 (м, 2 Н), 3,58 (с, 3 Н), 4,49 - 4,63 (м, 1 Н), 6,31 (с, 1 Н), 6,42 (д, J=8,3 Гц, 2 Н), 7,05 - 7,17 (м, 2 Н), 7,46 (с, 1 Н), 7,80 (д, J=8,3 Гц, 2 Н).

(4) етил 3-{{(4-{{1-(5-хлор-1-метил-1Н-індол-2-іл)гептил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропаноат

До суміші 4-{{1-(5-хлор-1-метил-1Н-індол-2-іл)гептил}аміно}бензойної кислоти (300 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (174 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (173 мг), триетиламіну (158 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (217 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (349 мг, 93%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,88 (т, J=6,9 Гц, 3 Н), 1,18 - 1,55 (м, 11 Н), 1,87 - 2,10 (м, 2 Н), 2,60 (т, J=5,8 Гц, 2 Н), 3,61 - 3,76 (м, 5 Н), 4,06 - 4,23 (м, 3 Н), 4,57 - 4,69 (м, 1 Н), 6,37 (с, 1 Н), 6,57 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 6,64 (т, J=5,8 Гц, 1 Н), 7,11 - 7,16 (м, 1 Н), 7,17 - 7,23 (м, 1 Н), 7,50 (д, J=1,6 Гц, 1 Н), 7,59 (д, J=8,5 Гц, 2 Н).

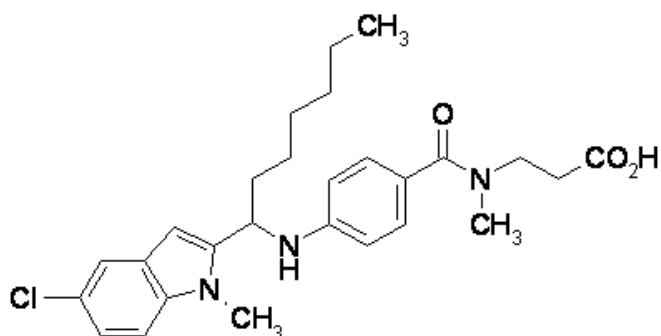
(5)3-{{(4-{{1-(5-хлор-1-метил-1Н-індол-2-іл)гептил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-{{(4-{{1-(5-хлор-1-метил-1Н-індол-2-іл)гептил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропаноату (349 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (302 мг, 92%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,86 (т, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,17 - 1,55 (м, 8 Н), 1,84 - 2,05 (м, 2 Н), 2,62 (т, J=5,7 Гц, 2 Н), 3,58 - 3,72 (м, 5 Н), 4,60 (т, J=6,8 Гц, 1 Н), 6,33 (с, 1 Н), 6,52 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,69 (т, J=5,8 Гц, 1 Н), 7,12 (дд, J=9,0, 2,1 Гц, 1 Н), 7,17 (д, J=9,0 Гц, 1 Н), 7,47 (д, J=2,1 Гц, 1 Н), 7,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад А141

3-{{(4-{{1-(5-хлор-1-метил-1Н-індол-2-іл)гептил}аміно}феніл)карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота



(1) етил 3-[[[4-[[1-(5-хлор-1-метил-1Н-індол-2-іл)гептил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат

До суміші 4-[[1-(5-хлор-1-метил-1Н-індол-2-іл)гептил]аміно}бензойної кислоти (300 мг), синтезованої в Прикладі А140(3), етил 3-(метиламіно)пропаноату (148 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (173 мг), триетиламіну (158 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміду (217 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (235 мг, 61%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,87 (т, J=6,6 Гц, 3 Н), 1,17 - 1,53 (м, 11 Н), 1,89 - 2,06 (м, 2 Н), 2,63 (т, J=6,7 Гц, 2 Н), 3,04 (с, 3 Н), 3,65 - 3,79 (м, 5 Н), 4,02 (д, J=7,1 Гц, 1 Н), 4,12 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,54 - 4,65 (м, 1 Н), 6,37 (с, 1 Н), 6,55 (д, J=8,4 Гц, 2 Н), 7,13 (дд, J=8,8, 1,8 Гц, 1 Н), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 1 Н), 7,25 (д, J=8,4 Гц, 2 Н), 7,50 (д, J=1,8 Гц, 1 Н).

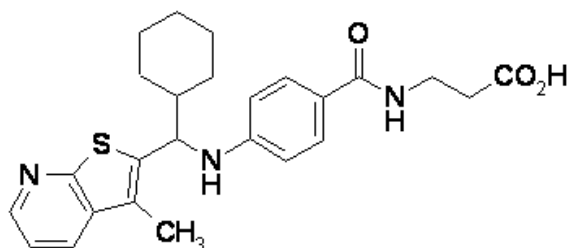
(2)3-[[[4-[[1-(5-хлор-1-метил-1Н-індол-2-іл)гептил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-[[[4-[[1-(5-хлор-1-метил-1Н-індол-2-іл)гептил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноату (235 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (211 мг, 95%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,87 (т, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,16 - 1,54 (м, 8 Н), 1,84 - 2,05 (м, 2 Н), 2,63 (т, J=5,8 Гц, 2 Н), 3,02 (с, 3 Н), 3,62 - 3,76 (м, 5 Н), 4,59 (т, J=6,8 Гц, 1 Н), 6,35 (с, 1 Н), 6,53 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,12 (дд, J=8,7, 1,9 Гц, 1 Н), 7,19 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 7,24 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,49 (д, J=1,9 Гц, 1 Н).

Приклад А142

3-[[[4-[[циклогексил(3-метилтієно[2,3-б]піридин-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1) етил 3-метилтієно[2,3-б]піридин-2-карбоксилат

До розчину (300 мл) 2-хлорпіридин-3-карбонітрилу (15,0 г) в тетрагідрофурані додавали 3,0М розчин (72,5 мл) метилмагнійхлориду в тетрагідрофурані при -78 °С і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 г в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду (50 мл) і потім додавали 10% сірчану кислоту (100 мл) і суміш перемішували протягом ночі.

Карбонат натрію додавали до підкислення реакційної суміші до pH=9 і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили сульфатом натрію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі одержуючи безбарвне масло (7,68 г). До суміші одержаного масла (7,00 г), етил меркаптоацетату (13 мл) і безводного N,N-диметилформаміду (200 мл) додавали гідрид натрію (60%, в маслі, 4,68 г) при 5 °С протягом 30 хв і суміш перемішували при 5 °С протягом 20 хв потім при кімнатній температурі протягом 18 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш виливали у воду. Твердий осад збирали фільтруванням і перекристалізували з петролейний ефір/етилацетат одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (6,14 г, 29%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,45 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 2,78 (с, 3H), 4,43 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 7,38-7,40 (м, 1H), 8,11-8,13 (м, 1H), 8,70-8,72 (м, 1H).

(2)3-метилтієно[2,3-b]піридин-2-карбальдегід

До суміші етил 3-метилтієно[2,3-b]піридин-2-карбоксилату (3,00 г), синтезованого вище, хлориду кальцію (3,02 г), етанолу (50 мл) і тетрагідрофурану (50 мл) додавали боргідрид натрію (2,06 г) при 0 °С і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи білу тверду речовину. До розчину (50 мл) одержаної твердої речовини в тетрагідрофурани додавали активний діоксид марганцю (12,5 г) і суміш перемішували при 50 °С протягом ночі. Діоксид марганцю відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,07 г, 86%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,79 (с, 3 H), 7,39 (дд, J=8,2, 4,5 Гц, 1 H), 8,16 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1 H), 8,72 (дд, J=4,5, 1,6 Гц, 1 H), 10,36 (с, 1 H).

(3)циклогексил(3-метилтієно[2,3-b]піридин-2-іл)метанон

До розчину (60 мл) 3-метилтієно[2,3-b]піридин-2-карбальдегіду (2,07 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурани додавали 1,0М розчин (17,6 мл) циклогексилмагнійброміду в тетрагідрофурани при 0 °С і суміш перемішували протягом 1 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (10 - 50% етилацетат/гексан) одержуючи жовту тверду речовину. До суміші одержаної твердої речовини, 4-метилморфоліну N-оксиду (1,81 г) і ацетонітрилу (40 мл) додавали перрутенат тетрапропіламонію (238 мг), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 30% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,50 г, 85%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,18 - 1,62 (м, 5 H), 1,69 - 1,80 (м, 1 H), 1,81 - 1,91 (м, 2 H), 1,95 - 2,06 (м, 2 H), 2,73 (с, 3 H), 2,95 - 3,07 (м, 1 H), 7,37 (м, J=8,2, 4,4 Гц, 1 H), 8,13 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1 H), 8,70 (дд, J=4,4, 1,6 Гц, 1 H).

(4) метил 4-[[циклогексил(3-метилтієно[2,3-b]піридин-2-іл)метил]аміно}бензоат

До суміші циклогексил(3-метилтієно[2,3-b]піридин-2-іл)метанону (1,00 г), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (642 мг), триетиламіну (4,31 мл) і метиленхлориду (20 мл) додавали хлорид титану (IV) (508 мкл) при 0 °С і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 днів в атмосфері аргону. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричневу тверду речовину. До розчину (20 мл) одержаної твердої речовини в тетрагідрофурани додавали оцтову кислоту (442 мкл) і ціаноборгідрид натрію (485 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (975 мг, 64%), як блідо-коричневу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 1,35 (м, 5 H), 1,48 - 1,96 (м, 5 H), 2,02 - 2,19 (м, 1 H), 2,55 (с, 3 H), 3,81 (с, 3 H), 4,54 - 4,70 (м, 2 H), 6,51 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 7,59 (дд, J=7,6, 5,7 Гц, 1 H), 7,78 (д, J=8,8 Гц, 2 H), 8,22 (д, J=7,6 Гц, 1 H), 8,63 (д, J=5,7 Гц, 1 H).

(5)4-[[циклогексил(3-метилтієно[2,3-b]піридин-2-іл)метил]аміно}бензойна кислота

До суміші метил 4-{{циклогексил(3-метилтієно[2,3-b]піридин-2-іл)метил}аміно}бензоату (975 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (10 мл) і етанолу (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (10 мл), суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл),

додавали 1N хлорводневу кислоту (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (701 мг, 75%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,01 - 1,39 (м, 5 Н), 1,53 - 1,92 (м, 5 Н), 2,07 - 2,20 (м, 1 Н), 2,46 (с, 3 Н), 4,60 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 6,53 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,21 - 7,31 (м, 1 Н), 7,82 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,87 (дд, J=8,1, 1,3 Гц, 1 Н), 8,47 (дд, J=4,4, 1,3 Гц, 1 Н).

(6) етил 3-{{(4-{{циклогексил(3-метилтієно[2,3-b]піридин-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропаноат  
До суміші 4-{{циклогексил(3-метилтієно[2,3-b]піридин-2-іл)метил}аміно}бензойної кислоти (300 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (181 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (181 мг), триетиламіну (329 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (226 мг) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 100% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (335 мг, 89%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,38 (м, 8 Н), 1,54 - 1,90 (м, 5 Н), 2,08 - 2,21 (м, 1 Н), 2,45 (с, 3 Н), 2,56 (т, J=5,9 Гц, 2 Н), 3,59 - 3,69 (м, 2 Н), 4,12 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,40 (д, J=6,3 Гц, 1 Н), 4,53 - 4,61 (м, 1 Н), 6,48 - 6,64 (м, 3 Н), 7,21 - 7,30 (м, 1 Н), 7,52 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,86 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1 Н), 8,45 (дд, J=4,5, 1,5 Гц, 1 Н).

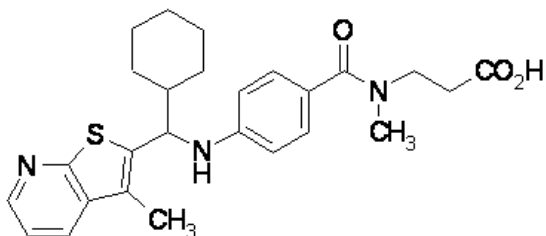
(7) 3-{{(4-{{циклогексил(3-метилтієно[2,3-b]піридин-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-{{(4-{{циклогексил(3-метилтієно[2,3-b]піридин-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропаноату (335 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (281 мг, 89%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 1,34 (м, 5 Н), 1,51 - 1,87 (м, 5 Н), 2,06 - 2,19 (м, 1 Н), 2,44 (с, 3 Н), 2,52 - 2,64 (м, 2 Н), 3,53 - 3,68 (м, 2 Н), 4,55 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 6,49 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,71 (т, J=5,3 Гц, 1 Н), 7,23 - 7,31 (м, 1 Н), 7,49 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,88 (дд, J=8,0, 1,1 Гц, 1 Н), 8,45 (дд, J=4,5, 1,1 Гц, 1 Н).

Приклад A143

3-{{(4-{{циклогексил(3-метилтієно[2,3-b]піридин-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота



(1) етил 3-{{(4-{{циклогексил(3-метилтієно[2,3-b]піридин-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}(метил)аміно}пропаноат

До суміші 4-{{циклогексил(3-метилтієно[2,3-b]піридин-2-іл)метил}аміно}бензойної кислоти (300 мг), синтезованої в Прикладі A142(5), етил 3-(метиламіно)пропаноату (155 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (181 мг), триетиламіну (329 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (226 мг) і суміш

перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (40 - 100% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (333 мг, 85%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 1,37 (м, 8 Н), 1,52 - 1,89 (м, 5 Н), 2,07 - 2,21 (м, 1 Н), 2,45 (с, 3 Н), 2,60 (т, J=6,8 Гц, 2 Н), 2,99 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=6,8 Гц, 2 Н), 4,02 - 4,17 (м, 2 Н), 4,32 (д, J=5,8 Гц, 1 Н), 4,49 - 4,58 (м, 1 Н), 6,52 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,19 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,22 - 7,31 (м, 1 Н), 7,86 (дд, J=8,0, 1,1 Гц, 1 Н), 8,43 - 8,50 (м, 1 Н).

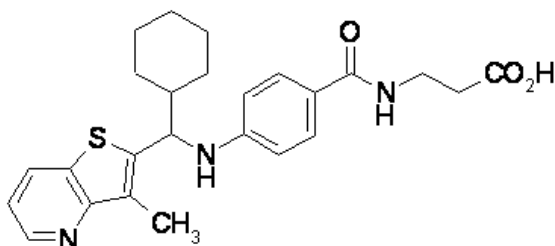
(2)3-[[4-[[циклогексил(3-метилтієно[2,3-b]піридин-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[циклогексил(3-метилтієно[2,3-b]піридин-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанату (333 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (275 мг, 88%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,02 - 1,35 (м, 5 Н), 1,54 - 1,88 (м, 5 Н), 2,07 - 2,19 (м, 1 Н), 2,45 (с, 3 Н), 2,58 - 2,70 (м, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,68 (т, J=6,6 Гц, 2 Н), 4,54 (д, J=7,6 Гц, 1 Н), 6,51 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,20 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,27 (дд, J=8,1, 4,7 Гц, 1 Н), 7,88 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 1 Н), 8,47 (дд, J=4,7, 1,6 Гц, 1 Н).

Приклад А144

3-[[4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1) етил 3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-карбоксилат

До розчину (100 мл) 3-хлорпіридин-2-карбонітрилу (10,0 г) в тетрагідрофурані додавали 3,0M розчин (48,0 мл) метилмагнійброміду в діетиловому етері і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. До реакційної суміші додавали 2N хлорводневу кислоту (300 мл), тетрагідрофуран упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи блідо-жовте масло. До суміші одержаного масла, етил меркаптоацетату (4,23 мл) і N,N-диметилформаміду (60 мл) додавали карбонат калію (16,0 г) і суміш перемішували протягом ночі при 50 °C. До гасіння реакції додавали воду і твердий осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (6,75 г, 79%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,44 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 2,87 (с, 3 Н), 4,44 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 7,37 (дд, J=8,3, 4,4 Гц, 1 Н), 8,17 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1 Н), 8,78 (дд, J=4,4, 1,5 Гц, 1 Н).

(2)3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-карбальдегід

До суміші етил 3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-карбоксилату (3,00 г), синтезованого вище, хлориду кальцію (3,02 г), етанолу (30 мл) і тетрагідрофурану (30 мл) додавали боргідрид натрію (2,06 г) при 0 °C і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи білу тверду речовину. До розчину (50 мл) одержаної твердої речовини в тетрагідрофурані додавали активний діоксид марганцю (12,2 г) і суміш перемішували при 50 °C протягом ночі. Діоксид марганцю відфільтровували і фільтрат

концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,24 г, 93%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,90 (с, 3 H), 7,40 (дд, J=8,2, 4,6 Гц, 1 H), 8,21 (дд, J=8,2, 1,4 Гц, 1 H), 8,79 (дд, J=4,6, 1,4 Гц, 1 H), 10,43 (с, 1 H).

5 (3)циклогексил(3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-іл)метанон

До розчину (50 мл) 3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-карбальдегіду (2,24 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані додавали 1,0М розчин (18,9 мл) циклогексилмагнійброміду в тетрагідрофурані при 0 °С і суміш перемішували при 0 °С протягом 1,5 г в атмосфері аргону. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (10 - 50% етилацетат/гексан) одержуючи блідо-жовте масло. До суміші одержаного масла, 4-метилморфоліну N-оксиду (1,81 г) і ацетонітрилу (40 мл) додавали перрутентат тетрапропіламонію (238 мг), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 30% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,38 г, 79%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,19 - 1,65 (м, 5 H), 1,70 - 1,81 (м, 1 H), 1,82 - 1,94 (м, 2 H), 1,94 - 2,08 (м, 2 H), 2,86 (с, 3 H), 3,01 - 3,15 (м, 1 H), 7,37 (дд, J=8,2, 4,4 Гц, 1 H), 8,17 (дд, J=8,2, 1,5 Гц, 1 H), 8,78 (дд, J=4,4, 1,5 Гц, 1 H).

20 (4) метил 4-{{циклогексил(3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-іл)метил}аміно}бензоат

До суміші циклогексил(3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-іл)метанону (1,38 г), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (884 мг), триетиламіну (5,94 мл) і метиленхлориду (30 мл) додавали хлорид титану (IV) (700 мкл) при 0 °С і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 днів в атмосфері аргону. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (30 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (607 мкл) і ціаноборгідрид натрію (666 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (10 - 50% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,31 г, 62%), як коричневу тверду речовину.

35 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,07 - 1,37 (м, 5 H), 1,55 - 1,90 (м, 5 H), 2,03 - 2,16 (м, 1 H), 2,59 (с, 3 H), 3,79 (с, 3 H), 4,56 (д, J=5,8 Гц, 1 H), 4,63 - 4,72 (м, 1 H), 6,51 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,16 (дд, J=8,1, 4,6 Гц, 1 H), 7,77 (д, J=8,5 Гц, 2 H), 7,98 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1 H), 8,64 (дд, J=4,6, 1,2 Гц, 1 H).

40 (5)4-{{циклогексил(3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-іл)метил}аміно}бензойна кислота

До суміші метил 4-{{циклогексил(3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-іл)метил}аміно}бензоату (1,31 г), синтезованого вище, тетрагідрофурану (10 мл) і етанолу (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (10 мл) і суміш перемішували протягом ночі при нагріванні із зворотнім холодильником. Додавали ще 1N водний розчин гідроксиду натрію (5 мл), суміш ще перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 7 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (15 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням і одержану коричневу тверду речовину розчиняли в етилацетаті. Розчин промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (804 мг, 64%), як коричневу тверду речовину.

50 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,07 - 1,36 (м, 5 H), 1,55 - 1,91 (м, 5 H), 2,02 - 2,15 (м, 1 H), 2,60 (с, 3 H), 4,52 - 4,74 (м, 2 H), 6,52 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,17 (дд, J=8,0, 4,6 Гц, 1 H), 7,82 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,99 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1 H), 8,66 (дд, J=4,6, 1,4 Гц, 1 H).

55 (6) етил 3-{{(4-{{циклогексил(3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропаноат

До суміші 4-{{циклогексил(3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-іл)метил}аміно}бензойної кислоти (300 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (181 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (181 мг), триетиламіну (329 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (226 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. Додавали насичений водний розчин

хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (60 - 100% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку

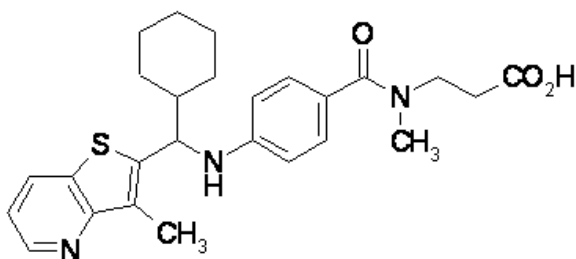
5 цільову сполуку (330 мг, 87%), як блідо-коричневу тверду речовину.  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,07 - 1,36 (м, 8 Н), 1,56 - 1,90 (м, 5 Н), 2,02 - 2,16 (м, 1 Н), 2,52 - 2,63 (м, 5 Н), 3,59 - 3,68 (м, 2 Н), 4,12 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,49 (д, J=5,8 Гц, 1 Н), 4,62 - 4,69 (м, 1 Н), 6,52 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 6,59 (т, J=5,8 Гц, 1 Н), 7,16 (дд, J=8,1, 4,6 Гц, 1 Н), 7,52 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,99 (дд, J=8,1, 1,4 Гц, 1 Н), 8,64 (дд, J=4,6, 1,4 Гц, 1 Н).

10 (7)3-[[4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-іл)метил]аміно]феніл)карбоніл]аміно}пропанова кислота  
 До суміші етил 3-[[4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-іл)метил]аміно]феніл)карбоніл]аміно}пропаноату (330 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при

15 пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (291 мг, 94%), як білу тверду речовину.  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,07 - 1,36 (м, 5 Н), 1,55 - 1,89 (м, 5 Н), 2,03 - 2,14 (м, 1 Н), 2,57 (с, 3 Н), 2,63 (т, J=5,7 Гц, 2 Н), 3,55 - 3,77 (м, 2 Н), 4,64 (д, J=7,2 Гц, 1 Н), 6,49 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 6,78 (т, J=6,0 Гц, 1 Н), 7,19 (дд, J=8,0, 4,6 Гц, 1 Н), 7,53 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 8,01 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1 Н), 8,64 (дд, J=4,6, 1,5 Гц, 1 Н).

Приклад А145

25 3-[[4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-іл)метил]аміно]феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



30 (1) етил 3-[[4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-іл)метил]аміно]феніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат

До суміші 4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-іл)метил]аміно]бензойної кислоти (300 мг), синтезованої в Прикладі А144(5), етил 3-(метиламіно)пропаноату (155 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (181 мг), триетиламіну (329 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (226 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. Додавали насичений водний розчин

35 хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (50 - 100% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку

40 цільову сполуку (325 мг, 84%), як блідо-жовте масло.  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,07 - 1,36 (м, 8 Н), 1,54 - 1,92 (м, 5 Н), 2,01 - 2,16 (м, 1 Н), 2,51 - 2,68 (м, 5 Н), 2,99 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,10 (к, J=6,9 Гц, 2 Н), 4,36 (д, J=5,2 Гц, 1 Н), 4,58 - 4,67 (м, 1 Н), 6,51 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,13 - 7,23 (м, 3 Н), 8,00 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 8,64 (д, J=4,4 Гц, 1 Н).

45 (2)3-[[4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-іл)метил]аміно]феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота  
 До суміші етил 3-[[4-[[циклогексил(3-метилтієно[3,2-b]піридин-2-іл)метил]аміно]феніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноату (325 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00

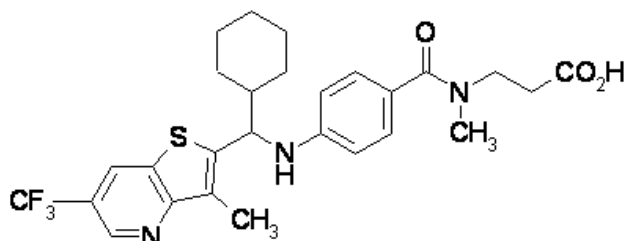
50 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °C додавали 1N хлорводневу

кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (277 мг, 90%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,06 - 1,34 (м, 5 H), 1,55 - 1,88 (м, 5 H), 2,03 - 2,15 (м, 1 H), 2,58 (с, 3 H), 2,66 (т, J=6,3 Гц, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,70 (т, J=6,3 Гц, 2 H), 4,62 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 6,50 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,15 - 7,25 (м, 3 H), 8,01 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1 H), 8,66 (дд, J=4,5, 1,5 Гц, 1 H).

Приклад A146

3-[[4-({циклогексил[3-метил-6-(трифторметил)тієно[3,2-b]піридин-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл}(метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-метил-6-(трифторметил)тієно[3,2-b]піридин-2-карбоксилат

До розчину (50 мл) 3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-карбонітрилу (5,00 г) в тетрагідрофурани додавали 3,0М розчин (16,1 мл) метилмагнійброміду в діетиловому етері при 0 °С і суміш перемішували протягом 3 г в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали 1N хлорводневу кислоту (300 мл) до підкислення розчину до pH=3 - 4 і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над безводним сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 10% етилацетат/гексан) одержуючи блідо-жовту тверду речовину. До суміші одержаної твердої речовини, етил меркаптоацетату (1,61 мл) і N,N-диметилформаміду (30 мл) додавали карбонат калію (5,56 г) і суміш перемішували при 50 °С протягом 10 г. До гасіння реакції додавали воду і твердий осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,76 г, 54%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,45 (т, J=7,1 Гц, 3 H), 2,88 (с, 3 H), 4,45 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 8,39 - 8,45 (м, 1 H), 8,94 - 9,02 (м, 1 H).

(2) 3-метил-6-(трифторметил)тієно[3,2-b]піридин-2-карбальдегід

До суміші етил 3-метил-6-(трифторметил)тієно[3,2-b]піридин-2-карбоксилату (3,69 г), синтезованого вище, хлориду кальцію (2,84 г), етанолу (40 мл) і тетрагідрофурани (40 мл) додавали боргідрід натрію (1,94 г) при 0 °С і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи білу тверду речовину. До розчину (60 мл) одержаної твердої речовини в тетрагідрофурани додавали активний діоксид марганцю (16,3 г) і суміш перемішували при 50 °С протягом 5 г. Діоксид марганцю відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,88 г, 92%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,93 (с, 3 H), 8,47 - 8,50 (м, 1 H), 9,00 (д, J=1,6 Гц, 1 H), 10,46 (с, 1 H).

(3) циклогексил[3-метил-6-(трифторметил)тієно[3,2-b]піридин-2-іл]метанон

До розчину (15 мл) 3-метил-6-(трифторметил)тієно[3,2-b]піридин-2-карбальдегіду (1,44 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурани додавали 1,0М розчин (8,81 мл) циклогексилмагнійброміду в тетрагідрофурани при 0 °С і суміш перемішували протягом 1 г в атмосфері аргону. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (10 - 50% етилацетат/гексан) одержуючи жовте масло. До суміші одержаного масла, 4-метилморфоліну N-оксиду (817 мг) і ацетонітрилу (20 мл) додавали перрутат тетрапропіламонію (108 мг), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 10% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (805 мг, 42%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,19 - 1,65 (м, 5 Н), 1,70 - 1,81 (м, 1 Н), 1,82 - 2,07 (м, 4 Н), 2,86 (с, 3 Н), 3,01 - 3,15 (м, 1 Н), 8,42 (с, 1 Н), 8,98 (с, 1 Н).

(4) метил 4-({циклогексил[3-метил-6-(трифторметил)тієно[3,2-b]піридин-2-іл]метил}аміно)бензоат

До суміші циклогексил[3-метил-6-(трифторметил)тієно[3,2-b]піридин-2-іл]метанону (805 мг), синтезованого вище, метил 4-амінобензоату (410 мг), триетиламіну (2,75 мл) і метиленхлориду (10 мл) додавали хлорид титану (IV) (323 мкл) при 0 °С і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня в атмосфері аргону. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричнєве масло. До розчину (10 мл) одержаного масла в тетрагідрофурані додавали оцтову кислоту (282 мкл) і ціаноборгідрид натрію (309 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 40% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (775 мг, 68%), як блідо-коричнєву тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,05 - 1,36 (м, 5 Н), 1,53 - 1,91 (м, 5 Н), 2,02 - 2,15 (м, 1 Н), 2,62 (с, 3 Н), 3,79 (с, 3 Н), 4,58 (д, J=5,5 Гц, 1 Н), 4,66 - 4,74 (м, 1 Н), 6,50 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 7,77 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 8,23 (д, J=1,3 Гц, 1 Н), 8,87 (д, J=1,3 Гц, 1 Н).

(5)4-({циклогексил[3-метил-6-(трифторметил)тієно[3,2-b]піридин-2-іл]метил}аміно)бензойної кислоти

До суміші метил 4-({циклогексил[3-метил-6-(трифторметил)тієно[3,2-b]піридин-2-іл]метил}аміно)бензоату (775 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (10 мл) і етанолу (10 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (10 мл), суміш перемішували протягом 1 дня при нагріванні із зворотнім холодильником і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (20 мл), при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (671 мг, 87%), як блідо-коричнєву тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,07 - 1,38 (м, 5 Н), 1,53 - 1,93 (м, 5 Н), 2,00 - 2,14 (м, 1 Н), 2,62 (с, 3 Н), 4,55 - 4,80 (м, 2 Н), 6,50 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 7,82 (д, J=8,8 Гц, 2 Н), 8,23 (д, J=1,3 Гц, 1 Н), 8,88 (д, J=1,3 Гц, 1 Н).

(6) етил 3-{{{4-({циклогексил[3-метил-6-(трифторметил)тієно[3,2-b]піридин-2-іл]метил}аміно)феніл}карбоніл}(метил)аміно]пропаноат

До суміші 4-({циклогексил[3-метил-6-(трифторметил)тієно[3,2-b]піридин-2-іл]метил}аміно)бензойної кислоти (343 мг), синтезованої вище, етил 3-(метиламіно)пропаноату (151 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (176 мг), триетиламіну (321 мкл) і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (221 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 днів. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (310 мг, 72%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,08 - 1,35 (м, 8 Н), 1,54 - 1,92 (м, 5 Н), 2,01 - 2,13 (м, 1 Н), 2,51 - 2,68 (м, 5 Н), 2,99 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,10 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,37 - 4,46 (м, 1 Н), 4,60 - 4,68 (м, 1 Н), 6,49 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,19 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 8,24 (с, 1 Н), 8,87 (с, 1 Н).

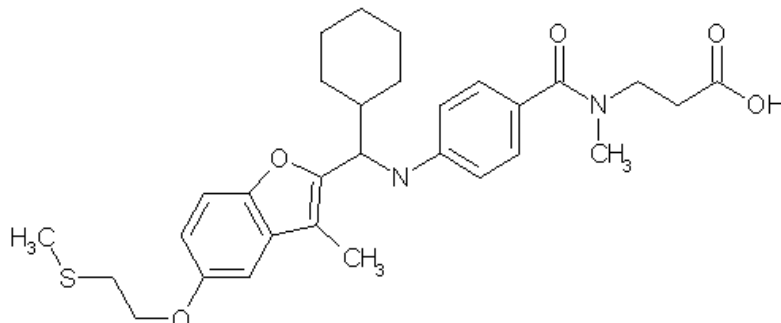
(7)3-{{{4-({циклогексил[3-метил-6-(трифторметил)тієно[3,2-b]піридин-2-іл]метил}аміно)феніл}карбоніл}(метил)аміно]пропанова кислота

До суміші етил 3-{{{4-({циклогексил[3-метил-6-(трифторметил)тієно[3,2-b]піридин-2-іл]метил}аміно)феніл}карбоніл}(метил)аміно]пропаноату (310 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл), при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (284 мг, 96%), як білу тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 1,07 - 1,35 (м, 5 Н), 1,53 - 1,89 (м, 5 Н), 2,00 - 2,12 (м, 1 Н), 2,54 - 2,69 (м, 5 Н), 3,00 (с, 3 Н), 3,68 (т,  $J=6,6$  Гц, 2 Н), 4,64 (д,  $J=7,2$  Гц, 1 Н), 6,49 (д,  $J=8,3$  Гц, 2 Н), 7,20 (д,  $J=8,3$  Гц, 2 Н), 8,25 (с, 1 Н), 8,88 (с, 1 Н).

Приклад А147

- 5 3-[(4-[(циклогексил{3-метил-5-[2-(метилтіо)етокси]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота



- 10 (1)циклогексил{3-метил-5-[2-(метилсульфаніл)етокси]-1-бензофуран-2-іл}метанон

Циклогексил(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанон (0,76 г), синтезований в Прикладі А82(3) розчиняли в тетрагідрофурані (15 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали 2-(метилтіо)етанол (0,26 мл), трибутилфосфін (1,5 мл) і 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (1,46 г). Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г. До суміші додавали гексан (15 мл) і осад відфільтровували через целіт. До фільтрату додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,73 г, 76%), як блідо-жовте масло.

- 20  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 1,18 - 2,01 (м, 10 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,57 (с, 3 Н), 2,92 (т,  $J=6,8$  Гц, 2 Н), 3,25 - 3,40 (м, 1 Н), 4,21 (т,  $J=6,8$  Гц, 2 Н), 7,03 - 7,41 (м, 3 Н).

(2)циклогексил{3-метил-5-[2-(метилсульфаніл)етокси]-1-бензофуран-2-іл}метанол

Циклогексил{3-метил-5-[2-(метилсульфаніл)етокси]-1-бензофуран-2-іл}метанон (0,73 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл) і метанолу (5 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали боргідрид натрію (90%, 0,18 г). Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Суміш знову охолоджували льодом, обережно додавали воду (1 мл) і 1N хлорводневу кислоту (5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,67 г, 91%), як блідо-жовте масло.

- 30  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,86 - 1,99 (м, 11 Н), 2,19 (с, 3 Н), 2,23 (с, 3 Н), 2,91 (т,  $J=6,9$  Гц, 2 Н), 4,20 (т,  $J=6,9$  Гц, 2 Н), 4,51 (дд,  $J=8,5, 6,0$  Гц, 1 Н), 6,79 - 6,98 (м, 2 Н), 7,31 (д,  $J=9,0$  Гц, 1 Н).

- 35 (3) етил 3-[(4-[(циклогексил{3-метил-5-[2-(метилсульфаніл)етокси]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл)(метил)аміно]пропаноат

Циклогексил{3-метил-5-[2-(метилсульфаніл)етокси]-1-бензофуран-2-іл}метанол (0,34 г) синтезований в згаданому вище (2), розчиняли в тетрагідрофурані (5 мл), і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,13 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв потім охолоджували льодом і до суміші обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилацетаміді (5 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,23 г), карбонат натрію (0,15 г) і етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,25 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 80 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,33 г, 59%), як жовте масло.

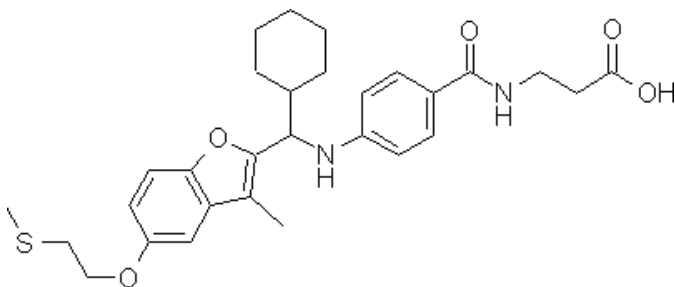
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 2,00 (м, 15 H), 2,05 (с, 3 H), 2,22 (с, 3 H), 2,61 (т, J=6,8 Гц, 2 H), 2,89 (т, J=6,9 Гц, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,70 (т, J=6,8 Гц, 2 H), 4,00 - 4,20 (м, 4 H), 4,36 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,78 - 6,94 (м, 2 H), 7,14 - 7,25 (м, 3 H).

(4)3-[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[2-(метилтіо)етокси]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота  
Етил 3-[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[2-(метилсульфаніл)етокси]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,33 г), синтезований в згаданому вище (3), розчиняли в етанолі (2 мл) до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,5 мл) і суміш перемішували при 50 °С протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етанол-вода одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,20 г, 63%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,88 - 2,11 (м, 12 H), 2,15 (с, 3 H), 2,23 (с, 3 H), 2,40 - 2,46 (м, 2 H), 2,76 - 2,96 (м, 5 H), 3,50 (т, J=7,3 Гц, 2 H), 4,15 (т, J=6,7 Гц, 2 H), 4,37 (т, J=8,3 Гц, 1 H), 6,46 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 6,59 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,80 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1 H), 7,03 (д, J=2,6 Гц, 1 H), 7,09 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,32 (д, J=8,7 Гц, 1 H).

Приклад A148

3-[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[2-(метилтіо)етокси]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

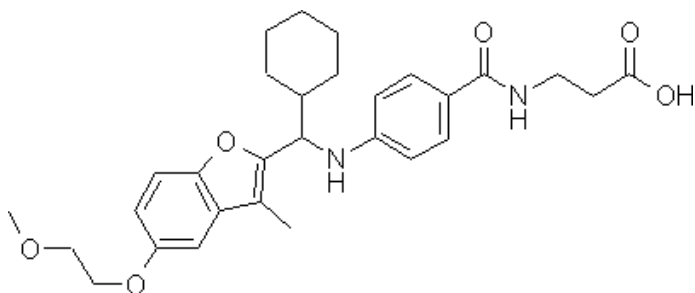


Циклогексил{3-метил-5-[2-(метилсульфаніл)етокси]-1-бензофуран-2-іл}метанол  
синтезований в Прикладі A147(2), розчиняли в тетрагідрофурані (5 мл), і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,13 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв потім охолоджували льодом і до суміші обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилацетаміді (5 мл) додавали йодид натрію (0,23 г), карбонат натрію (0,15 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно]пропаноат (0,25 г), синтезований в Прикладі 1(2), і суміш перемішували при 80 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,38 г, 69%), як жовте масло. Його розчиняли в етанолі (2 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,5 мл) і суміш перемішували при 50 °С протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етанол-вода одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,18 г, 49%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ м.ч. 0,88 - 2,10 (м, 12 H), 2,15 (с, 3 H), 2,23 (с, 3 H), 2,42 (т, J=7,2 Гц, 2 H), 2,84 (т, J=6,5 Гц, 2 H), 3,47 - 3,55 (м, 2 H), 4,15 (т, J=6,6 Гц, 2 H), 4,41 (т, J=8,4 Гц, 1 H), 6,49 - 6,64 (м, 3 H), 6,79 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1 H), 7,03 (д, J=2,4 Гц, 1 H), 7,32 (д, J=8,9 Гц, 1 H), 7,51 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,99 (т, J=5,5 Гц, 1 H).

Приклад A149

3-[[4-[(циклогексил{5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

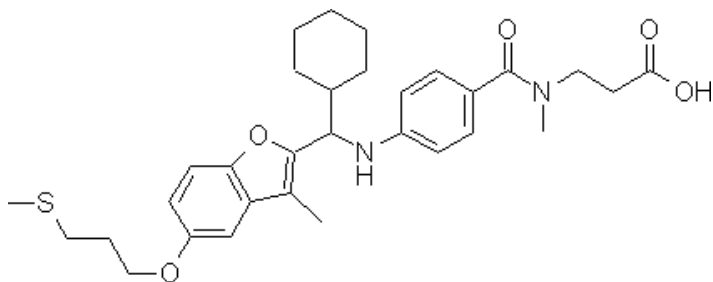


До розчину (15 мл) циклогексил[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метанолу (0,86 г), синтезованого в Прикладі А79(3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,35 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (20 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилацетаміді (15 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,61 г), карбонат натрію (0,41 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл]аміно]пропаноат (0,64 г), синтезований в Прикладі 1(2), і суміш перемішували при 80 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-((циклогексил[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл]аміно]пропаноат (0,62 г, 43%), як жовте масло. Його розчиняли в етанолі (5 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,0 мл) і суміш перемішували при 50 °С протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (3,0 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етанол-вода одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,54 г, 91%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 2,13 (м, 12 H), 2,21 (с, 3 H), 2,66 (т, J=5,7 Гц, 2 H), 3,46 (с, 3 H), 3,58 - 3,71 (м, 2 H), 3,76 (дд, J=5,6, 4,1 Гц, 2 H), 4,14 (дд, J=5,7, 4,1 Гц, 2 H), 4,38 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,57 - 6,65 (м, 3 H), 6,80 - 6,98 (м, 2 H), 7,22 - 7,26 (м, 1H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 2 H).

#### Приклад А150

3-[[4-((циклогексил[3-метил-5-[3-(метилсульфаніл)пропокси]-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1)циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфаніл)пропокси]-1-бензофуран-2-іл}метанон

Циклогексил(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанон (2,4 г), синтезований в Прикладі А82(3) розчиняли в тетрагідрофурані (50 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали 3-(метилтіо)пропанол (1,0 мл), трибутилфосфін (4,7 мл) і 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (4,7 г). Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г. До суміші додавали гексан (50 мл) і осад відфільтровували через целіт. До фільтрату додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,1 г, 95%), як біло-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,18 - 2,01 (м, 12 H), 2,14 (с, 3 H), 2,56 (с, 3 H), 2,72 (т, J=7,2 Гц, 2 H), 3,25 - 3,40 (м, 1 H), 4,08 - 4,20 (м, 2 H), 7,03 - 7,42 (м, 3 H).

(2)циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфаніл)пропокси]-1-бензофуран-2-іл}метанол

Циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфаніл)пропокс]-1-бензофуран-2-іл}метанон (3,1 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в тетрагідрофурані (50 мл) і метанолі (10 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали боргідрид натрію (90%, 0,73 г). Баню з льодом видаляли, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г потім знову охолоджували льодом і обережно до суміші додавали воду (5 мл) і 1N хлорводневу кислоту (25 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,0 г, 95%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,18 - 2,01 (м, 14 H), 2,13 (с, 3 H), 2,19 (с, 3 H), 2,72 (т, J=7,2 Гц, 2 H), 4,11 (т, J=7,2 Гц, 2 H), 4,40 - 4,55 (м, 1 H), 6,80 - 7,42 (м, 3 H).

(3) етил 3-[[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфаніл)пропокс]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

Циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфаніл)пропокс]-1-бензофуран-2-іл}метанол (1,5 г) синтезований в згаданому вище (2), розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл), і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,56 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і обережно до суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (30 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилацетаміді (10 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,95 г), карбонат натрію (0,63 г) і етил 3-[[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (1,1 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 80 °C протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,4 г, 56%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 2,00 (м, 17 H), 2,12 (с, 3 H), 2,21 (с, 3 H), 2,52 - 2,79 (м, 4 H), 3,01 (с, 3 H), 3,70 (т, J=7,2 Гц, 2 H), 4,00 - 4,36 (м, 5 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,78 - 6,94 (м, 2 H), 7,14 - 7,25 (м, 3 H).

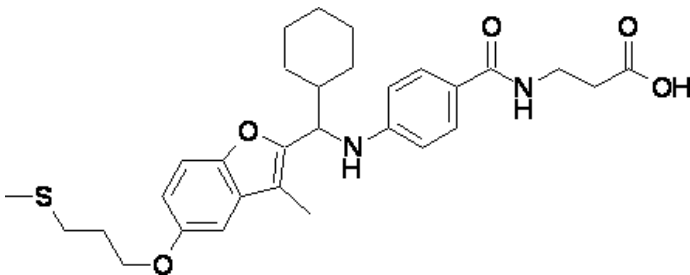
(4)3-[[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфаніл)пропокс]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

Етил 3-[[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфаніл)пропокс]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,37 г), синтезований в згаданому вище (3), розчиняли в етанолі (5 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,0 мл) і суміш перемішували при 50 °C протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (2,0 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етанол-вода одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,28 г, 79%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,89 - 2,10 (м, 14 H), 2,12 (с, 3 H), 2,21 (с, 3 H), 2,52 - 2,81 (м, 4 H), 3,04 (с, 3 H), 3,70 (к, J=6,4 Гц, 2 H), 4,09 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 4,36 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,77 - 6,96 (м, 2 H), 7,20 - 7,26 (м, 3 H).

Приклад A151

3-[[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфаніл)пропокс]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфаніл)пропокс]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноат

Циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфаніл)пропокс]-1-бензофуран-2-іл}метанол (1,5 г), синтезований в Прикладі A150(2), розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл) і до розчину при

кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,56 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (30 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилацетаміді (10 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,95 г), карбонат натрію (0,63 г) і етил 3-[[4-(4-амінофеніл)карбоніл]аміно]пропаноат (1,0 г), синтезований в Прикладі 1(2), і суміш перемішували при 80 °C протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,8 г, 77%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 2,00 (м, 17 H), 2,12 (с, 3 H), 2,21 (с, 3 H), 2,52 - 2,79 (м, 4 H), 3,66 (к, J=6,0 Гц, 2 H), 4,00 - 4,60 (м, 5 H), 6,56 (д, J=8,9 Гц, 2 H), 6,58 (шс, 1 H), 6,78 - 6,94 (м, 2 H), 7,20 - 7,60 (м, 3 H).

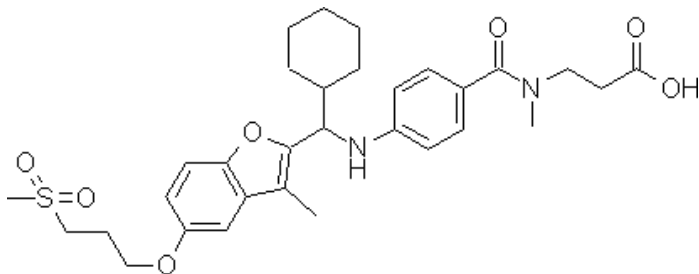
(2)3-[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфаніл)пропокси]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

Етил 3-[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфаніл)пропокси]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноат (0,25 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в етанолі (5 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,0 мл) і суміш перемішували при 50 °C протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (2,0 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етанол-вода одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,07 г, 31%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,82 - 2,16 (м, 14 H), 2,22 (с, 3 H), 2,52 - 2,81 (м, 4 H), 3,66 (к, J=6,0 Гц, 2 H), 4,08 (т, J=6,0 Гц, 2 H), 4,38 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,43 - 6,66 (м, 3 H), 6,74 - 6,96 (м, 2 H), 7,20 - 7,26 (м, 1 H), 7,53 (д, J=8,9 Гц, 2 H).

Приклад A152

3-[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

Етил 3-[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфаніл)пропокси]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,61 г), синтезований в Прикладі A150(3) розчиняли в метанолі (15 мл) і воді (2 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали оксон (2,1 г) і суміш перемішували протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,48 г, 75%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 2,01 (м, 17 H), 2,21 (с, 3 H), 2,28 - 2,42 (м, 2 H), 2,61 (т, J=6,9 Гц, 2 H), 2,95 (с, 3 H), 3,01 (с, 3 H), 3,20 - 3,36 (м, 2 H), 3,70 (т, J=6,9 Гц, 2 H), 4,04 - 4,19 (м, 2 H), 4,26 - 4,44 (м, 1 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,74 - 6,91 (м, 2 H), 7,15 - 7,25 (м, 3 H).

(2)3-[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

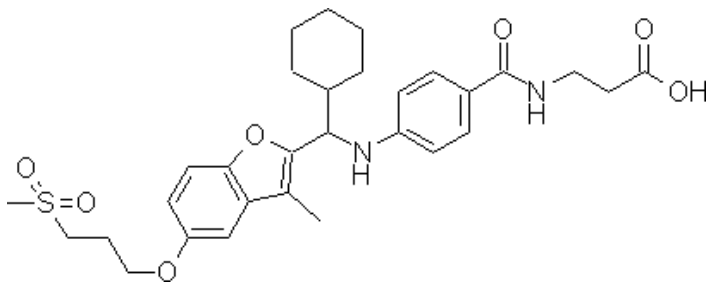
Етил 3-[[4-[(циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,48 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в етанолі (5 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,5 мл) і суміш перемішували при 50 °C протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,5 мл) і

суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етанол-вода одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,35 г, 78%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,87 - 2,15 (м, 12 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,25 - 2,45 (м, 2 Н), 2,67 (ш с, 2 Н), 2,95 (с, 3 Н), 3,04 (с, 3 Н), 3,17 - 3,36 (м, 2 Н), 3,69 (т, J=6,5 Гц, 2 Н), 4,13 (т, J=5,7 Гц, 2 Н), 4,36 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,70 - 6,93 (м, 2 Н), 7,16 - 7,26 (м, 3 Н).

Приклад А153

3-[(4-[(циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[(4-[(циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропаноат

Етил 3-[(4-[(циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфаніл)пропокси]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропаноат (0,16 г), синтезований в Прикладі А151(1) розчиняли в ацетоні (5 мл), до розчину при охолодженні льодом додавали метаклорпербензойну кислоту (0,2 г) і суміш перемішували протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин сульфату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,11 г, 68%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,89 - 1,92 (м, 17 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,25 - 2,44 (м, 2 Н), 2,58 (т, J=5,8 Гц, 2 Н), 2,95 (с, 3 Н), 3,14 - 3,35 (м, 2 Н), 3,66 (к, J=6,8 Гц, 2 Н), 4,13 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,38 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,43 - 6,64 (м, 3 Н), 6,73 - 6,90 (м, 2 Н), 7,16 - 7,25 (м, 1 Н), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

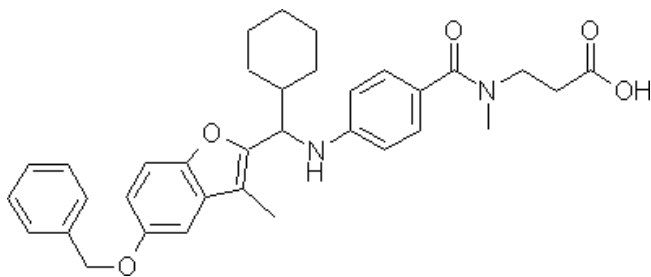
(2) 3-[(4-[(циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропанова кислота

Етил 3-[(4-[(циклогексил{3-метил-5-[3-(метилсульфоніл)пропокси]-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл)аміно]пропаноат (0,11 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в етанолі (3 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при 50 °C протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етанол-вода одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,9 г, 80%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,90 - 2,14 (м, 14 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,26 - 2,42 (м, 2 Н), 2,60 - 2,72 (м, 2 Н), 2,95 (с, 3 Н), 3,17 - 3,33 (м, 2 Н), 3,66 (к, J=5,7 Гц, 2 Н), 4,13 (т, J=5,7 Гц, 2 Н), 4,38 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,47 - 6,62 (м, 3 Н), 6,74 - 6,90 (м, 2 Н), 7,20 - 7,26 (м, 1 Н), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад А154

3-[(4-[(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил)аміно]феніл]карбоніл(метил)аміно]пропанова кислота



(1)[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метанол

[5-(Бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метанол (1,5 г), синтезований в Прикладі A82(2), розчиняли в тетрагідрофурані (25 мл) і метанолі (5 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали боргідрид натрію (90%, 0,36 г). Баню з льодом видаляли, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, потім знову охолоджували льодом і обережно додавали воду (5 мл) і 1N хлорводневу кислоту (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи

вказану в заголовку цільову сполуку (1,4 г, 95%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,81 - 2,00 (м, 12 Н), 2,18 (с, 3 Н), 4,51 (д, J=8,3 Гц, 1 Н), 5,10 (с, 2 Н), 6,87 - 7,06 (м, 2 Н), 7,29 - 7,58 (м, 6 Н).

(2) етил 3-[[[4-([5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

[5-(Бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метанол (1,5 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в тетрагідрофурані (20 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,57 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв потім охолоджували льодом і обережно до суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (30 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилацетаміді (15 мл) додавали йодид натрію (0,98 г), карбонат натрію (0,65 г) і етил 3-[[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (1,1 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 80 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,8 г, 72%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,86 - 2,00 (м, 15 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,61 (т, J=7,1 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,12 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,27 - 4,43 (м, 2 Н), 5,08 (с, 2 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,79 - 7,01 (м, 2 Н), 7,13 - 7,24 (м, 3 Н), 7,30 - 7,59 (м, 5 Н).

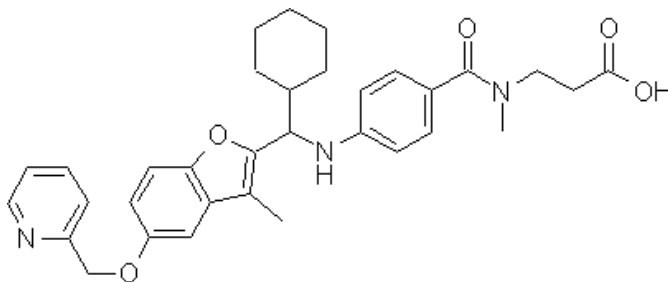
(3)3-[[[4-([5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

Етил 3-[[[4-([5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,2 г) синтезований в згаданому вище (2), розчиняли в етанолі (5 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етанол-вода одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,18 г, 94%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,79 - 2,14 (м, 12 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,63 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,68 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 4,36 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 5,08 (с, 2 Н), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,80 - 7,03 (м, 2 Н), 7,13 - 7,52 (м, 8 Н).

Приклад A155

3-[[[4-([циклогексил[3-метил-5-(піридин-2-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[[4-{{циклогексил(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат

Етил 3-[[[4-{{5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл}(циклогексил)метил}аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (2,46 г), синтезований в Прикладі А154(2), розчиняли в етанолі (50 мл) і до розчину додавали оксид платини (0,33 г). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм) при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували і залишок промивали етанолом. Фільтрат концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,64 г, 79%), як жовте масло.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 - 1,91 (м, 15 Н), 2,18 (с, 3 Н), 2,61 (т, J=7,1 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,02 - 4,18 (м, 2 Н), 4,28 - 4,41 (м, 1 Н), 4,86 (с, 1 Н), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,66 - 6,87 (м, 2 Н), 7,14 - 7,25 (м, 3 Н).

(2) етил 3-[[[4-{{циклогексил[3-метил-5-(піридин-2-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат

Етил 3-[[[4-{{циклогексил(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,23 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в тетрагідрофурані (5 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали 2-піридинметанол (62 мг), трибутилфосфін (0,21 мл) і 1,1'-(азодикарбоніл)дипіридин (0,21 г). Баню з льодом видаляли, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г, потім до суміші додавали гексан (15 мл) і осад відфільтровували через целіт. До фільтрату додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,19 г, 70%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,88 - 1,95 (м, 15 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,54 - 2,72 (м, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,01 - 4,21 (м, 2 Н), 4,22 - 4,54 (м, 1 Н), 5,10 (с, 2 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,80 - 7,05 (м, 2 Н), 7,21 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,28 - 7,40 (м, 2 Н), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 8,58 (д, J=4,5 Гц, 1 Н), 8,70 (с, 1 Н).

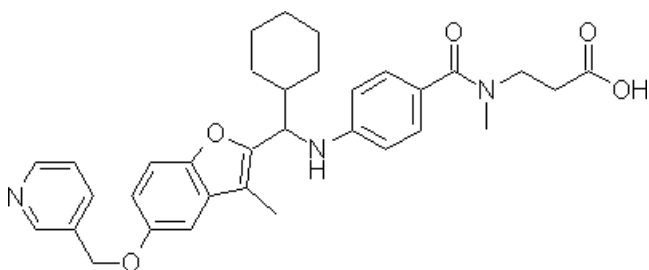
(3) 3-[[[4-{{циклогексил[3-метил-5-(піридин-2-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

Етил 3-[[[4-{{циклогексил[3-метил-5-(піридин-2-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,19 г) синтезований в згаданому вище (2), розчиняли в етанолі (5 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етанол-вода одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,11 г, 41%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 2,16 (м, 12 Н), 2,20 (с, 3 Н), 2,62 (ш с, 2 Н), 3,02 (с, 3 Н), 3,65 (ш с, 2 Н), 4,34 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 5,15 (с, 2 Н), 6,54 (д, J=8,3 Гц, 2 Н), 6,75 - 6,98 (м, 2 Н), 7,11 - 7,30 (м, 4 Н), 7,35 - 7,52 (м, 1 Н), 7,93 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 8,50 - 8,70 (м, 2 Н).

Приклад А156

3-[[[4-{{циклогексил[3-метил-5-(піридин-3-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[[4-{{циклогексил[3-метил-5-(піридин-3-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

Етил 3-[[[4-{{циклогексил(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,23 г), синтезований в Прикладі А155(1) розчиняли в тетрагідрофурані (5 мл), і до розчину при охолодженні льодом додавали 3-

піридинметанол (62 мг), трибутилфосфін (0,21 мл) і 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (0,21 г). Баню з льодом видаляли, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г, потім до суміші додавали гексан (5 мл) і осад відфільтровували через целіт. До фільтрату додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,13 г, 49%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 - 1,95 (м, 15 Н), 2,19 (с, 3 Н), 2,61 (ш с, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,12 (к, J=7,2, 2,8 Гц, 2 Н), 4,25 - 4,45 (м, 2 Н), 5,24 (с, 2 Н), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,84 - 7,02 (м, 2 Н), 7,13 - 7,30 (м, 4 Н), 7,55 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 7,67 - 7,82 (м, 1 Н), 8,48 - 8,71 (м, 1 Н).

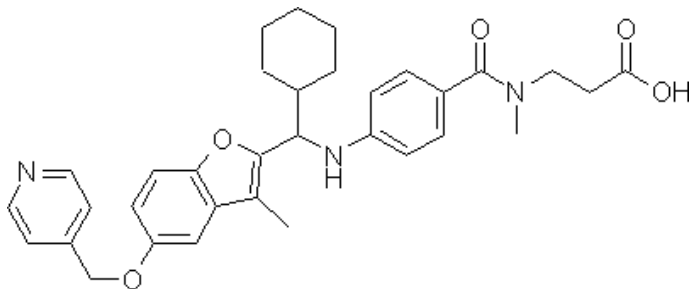
(2) 3-[[4-({циклогексил[3-метил-5-(піридин-3-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

Етил 3-[[4-({циклогексил[3-метил-5-(піридин-3-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,13 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в етанолі (5 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (3,0 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етанол-вода одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,08 г, 95%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,83 - 2,13 (м, 12 Н), 2,18 (с, 3 Н), 2,50-2,75 (ш с, 2Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,64 (ш с, 2 Н), 4,35 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 5,44 (с, 2 Н), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,79 - 7,09 (м, 2 Н), 7,12 - 7,25 (м, 3 Н), 7,45 - 8,01 (м, 3 Н), 8,66 (ш с, 1 Н).

Приклад А157

3-[[4-({циклогексил[3-метил-5-(піридин-4-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[4-({циклогексил[3-метил-5-(піридин-4-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

Етил 3-[[4-({циклогексил[5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,23 г), синтезований в Прикладі А155(1) розчиняли в тетрагідрофурані (5 мл), і до розчину при охолодженні льодом додавали 4-піридинметанол (62 мг), трибутилфосфін (0,21 мл) і 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (0,21 г). Баню з льодом видаляли, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г, потім до суміші додавали гексан (5 мл) і осад відфільтровували через целіт. До фільтрату додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,18 г, 64%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,89 - 1,97 (м, 15 Н), 2,20 (с, 3 Н), 2,61 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,06 - 4,18 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,74 (д, J=4,0 Гц, 1 Н), 5,11 (с, 2 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,82 - 6,99 (м, 2 Н), 7,14 - 7,31 (м, 3 Н), 7,38 (д, J=6,0 Гц, 2 Н), 8,60 - 8,69 (м, 2 Н).

(2) 3-[[4-({циклогексил[3-метил-5-(піридин-4-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

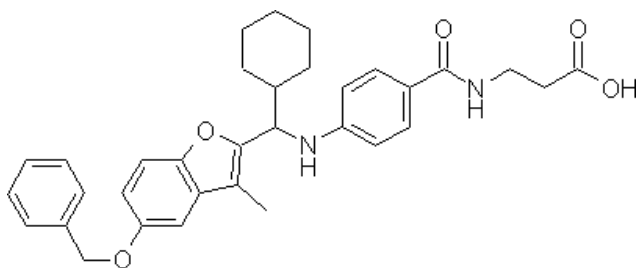
Етил 3-[[4-({циклогексил[3-метил-5-(піридин-4-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,17 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в етанолі (5 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5

г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (3,0 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етанол-вода одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,13 г, 77%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,81 - 2,13 (м, 12 Н), 2,19 (с, 3 Н), 2,50-2,75 (ш с, 2Н), 3,03 (с, 3 Н), 3,60 - 3,75 (м, 2 Н), 4,34 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 5,16 (с, 2 Н), 6,53 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 6,78 - 6,97 (м, 2 Н), 7,12 - 7,31 (м, 3 Н), 7,44 (д, J=5,8 Гц, 2 Н), 8,60 (д, J=5,8 Гц, 2 Н).

Приклад А158

3-([4-([5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил)аміно)феніл]карбоніл)аміно)пропанова кислота



(1) етил 3-([4-([5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил)аміно)феніл]карбоніл)аміно)пропаноат

[5-(Бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метанол (1,0 г), синтезований в Прикладі А154(1) розчиняли в тетрагідрофурані (15 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,38 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і обережно до суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (30 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилацетаміді (20 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,65 г), карбонат натрію (0,43 г) і етил 3-([4-амінофеніл]карбоніл)аміно)пропаноат (0,68 г), синтезований в Прикладі 1(2), і суміш перемішували при 80 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,78 г, 48%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 - 1,98 (м, 15 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,58 (т, J=5,7 Гц, 2 Н), 3,48 (к, J=7,0 Гц, 1 Н), 3,66 (к, J=5,7 Гц, 2 Н), 4,11 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,30 - 4,54 (м, 2 Н), 5,08 (с, 2 Н), 6,57 - 6,62 (м, 3 Н), 6,82 - 7,02 (м, 2 Н), 7,18 - 7,60 (м, 8 Н).

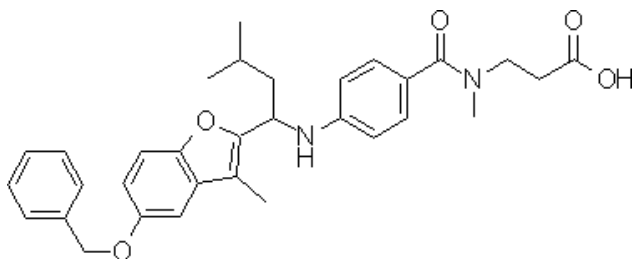
(2) 3-([4-([5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил)аміно)феніл]карбоніл)(метил)аміно)пропанова кислота

Етил 3-([4-([5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил)аміно)феніл]карбоніл)аміно)пропаноат (0,78 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в етанолі (5 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (3,0 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етанол-вода одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,70 г, 94%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,81 - 2,10 (м, 12 Н), 2,17 (с, 3 Н), 2,50 (ш с, 2Н), 3,55 (ш с, 2 Н), 4,32 (ш с, 1 Н), 5,04 (с, 2 Н), 6,51 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,68 (ш с, 1 Н), 6,81 - 6,99 (м, 2 Н), 7,23 - 7,59 (м, 8 Н).

Приклад А159

3-([4-([1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-3-метилбутил)аміно)феніл]карбоніл)(метил)аміно)пропанова кислота



(1) етил 5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилат

До розчину (200 мл) 1-[5-(бензилокси)-2-гідроксифеніл]етанону (15,3 г), синтезованого в Прикладі А82(1) в N,N-диметилформаміді додавали карбонат калію (13,1 г) і етил бромацетат (7,7 мл) при кімнатній температурі і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт концентрували при пониженому тиску, одержаний залишок знову розчиняли в N,N-диметилформаміді (100 мл) і до розчину додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (12,2 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт концентрували при пониженому тиску і одержану тверду речовину промивали етанол-ізопропіловий етер одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,3 г, 17%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,44 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 2,55 (с, 3 Н), 4,45 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 5,12 (с, 2 Н), 7,01 - 7,21 (м, 2 Н), 7,30 - 7,60 (м, 6 Н).

(2)[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метанол

До розчину (50 мл) етил 5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилату (3,3 г), синтезованого в згаданому вище (1), в тетрагідрофурані додавали алюмогідрид літію (0,42 г) при охолодженні льодом. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г потім знову охолоджували льодом. Послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (1,1 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (5,5 мл) і воду (1,1 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,8 г, кількісно), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,70 - 1,90 (ш с, 1 Н), 2,22 (с, 3 Н), 4,73 (д, J=6,0 Гц, 2 Н), 5,10 (с, 2 Н), 6,88 - 7,06 (м, 2 Н), 7,28 - 7,56 (м, 6 Н).

(3)5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-карбальдегід

До розчину (30 мл) [5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метанолу (2,8 г), синтезованого в згаданому вище (2), в толуолі додавали діоксид марганцю (5 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником з насадкою Діна-Старка протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, каталізатор фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,68 г, 94%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,58 (с, 3 Н), 5,12 (с, 2 Н), 7,06 - 7,25 (м, 2 Н), 7,32 - 7,57 (м, 6 Н), 10,00 (с, 1 Н).

(4) етил 3-[[[4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-3-метилбутил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

До розчину (15 мл) 5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-карбальдегіду (1,2 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані по краплям додавали ізобутилмагнійбромід (1М, тетрагідрофурановий розчин) при охолодженні льодом. Баню з льодом видаляли, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв і до гасіння реакції додавали водний розчин хлориду амонію. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи 1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-3-метилбутан-1-ол (0,82 г, 56%), як блідо-жовте масло. Його розчиняли в тетрагідрофурані (15 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,35 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв потім охолоджували льодом і обережно до суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (15 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилацетаміді (15 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,56 г), карбонат натрію (0,38 г) і етил 3-[[[4-

амінофеніл)карбоніл}(метил)аміно}пропаноат (0,63 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 80 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,46 г, 33%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,76 - 1,05 (м, 6 Н), 1,11 - 1,90 (м, 6 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,47 - 2,69 (м, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,56 - 3,80 (м, 2 Н), 3,95 - 4,32 (м, 3 Н), 4,56 - 4,78 (м, 1 Н), 5,09 (с, 2 Н), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,80 - 7,02 (м, 2 Н), 7,12 - 7,53 (м, 8 Н).

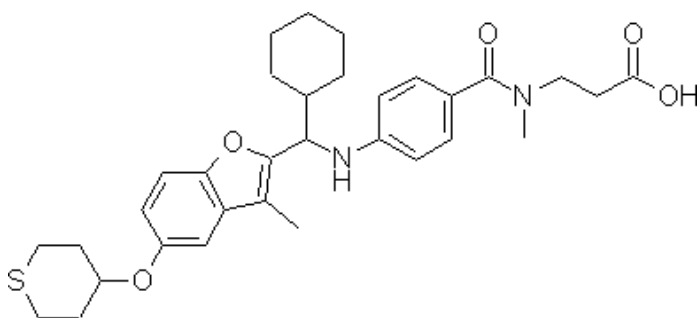
(5)3-[[[4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-3-метилбутил}аміно)феніл)карбоніл}(метил)аміно]пропаноат

Етил 3-[[[4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-3-метилбутил}аміно)феніл)карбоніл}(метил)аміно]пропаноат (0,46 г) синтезований в згаданому вище (4), розчиняли в етанолі (5 мл) до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок промивали етанол-вода одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,45 г, кількісно), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,90 (д, 3 Н, J=6,0 Гц), 0,99 (д, 3 Н, J=6,0 Гц), 1,25 - 2,00 (м, 4 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,67 (ш с, 2 Н), 3,03 (с, 3 Н), 3,71 (ш с, 2 Н), 4,20 - 4,40 (м, 2 Н), 5,08 (с, 2 Н), 6,59 - 7,05 (м, 4 Н), 7,31 - 7,57 (м, 8 Н).

Приклад A160

3-[[[4-({циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл)карбоніл}(метил)аміно]пропаноат



(1) етил 3-[[[4-({циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл)карбоніл}(метил)аміно]пропаноат

Етил 3-[[[4-({циклогексил[5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл)карбоніл}(метил)аміно]пропаноат (0,50 г), синтезований в Прикладі A155(1) розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали тетрагідротіопіран-4-ол (142 мг), трибутилфосфін (0,45 мл) і 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (0,45 г). Баню з льодом видаляли, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г, потім до суміші додавали гексан (10 мл) і осад відфільтровували через целіт. До фільтрату додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,14 г, 23%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,91 - 2,14 (м, 18 Н), 2,20 (с, 3 Н), 2,46 - 2,99 (м, 6 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,33 - 3,49 (м, 1 Н), 3,70 (т, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,12 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,25 - 4,40 (м, 1 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,78 - 6,94 (м, 2 Н), 7,16 - 7,30 (м, 3 Н).

(2)3-[[[4-({циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл)карбоніл}(метил)аміно]пропаноат

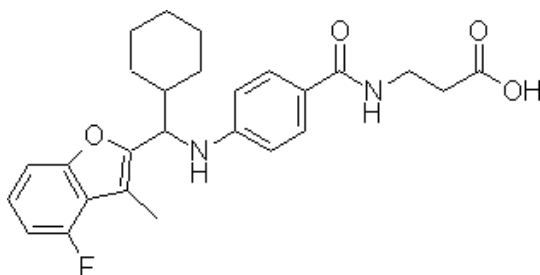
Етил 3-[[[4-({циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл)карбоніл}(метил)аміно]пропаноат (0,14 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в етанолі (3 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0

мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=3:1, об'ємне співвідношення) одержуючи

5  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,86 - 2,15 (м, 16 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,41 - 2,95 (м, 6 Н), 3,06 (с, 3 Н), 3,72 (т,  $J=6,4$  Гц, 2 Н), 4,21 - 4,46 (м, 2 Н), 6,56 (д,  $J=8,7$  Гц, 2 Н), 6,76 - 6,95 (м, 2 Н), 7,22 - 7,26 (м, 3 Н).

Приклад А161

10 3-{{{4-[[циклогексил(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота



(1)циклогексил(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанон

15 До розчину (50 мл) 1-(2-фтор-6-гідроксифеніл)етанону (2,5 г) в N,N-диметилформаміді при кімнатній температурі додавали карбонат калію (6,7 г) і 2-бром-1-циклогексилетанон (4,0 г), синтезований в Прикладі А51(1) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і фільтрували через целіт. До фільтрату додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт

20 промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок знову розчиняли в N,N-диметилформаміді (50 мл), до розчину додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (2,6 мл) і суміш перемішували при 110 °С протягом 1 г при нагріванні. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш гасили 1N хлорводневою кислотою і реакційну суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт

25 концентрували при пониженому тиску і осаджену сполуку перекристалізували з діізопропіловий етер-гексан одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,6 г, 62%), як безбарвну тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 1,20 - 2,07 (м, 10 Н), 2,73 (с, 3 Н), 3,20 - 3,36 (м, 1 Н), 6,92 (ддд,  $J=10,0, 7,8, 0,8$  Гц, 1 Н), 7,27 - 7,44 (м, 2 Н).

30 (2)циклогексил(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанол

Циклогексил(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанон (2,6 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в тетрагідрофурані (40 мл) і метанолі (4 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали боргідрид натрію (90%, 0,83 г). Баню з льодом видаляли, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г потім знову охолоджували льодом і до суміші обережно додавали воду (5 мл) і 1N хлорводневу кислоту (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку

35 цільову сполуку (2,5 г, кількісно), як блідо-жовте масло.

40  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,72 - 2,22 (м, 12 Н), 2,35 (с, 3 Н), 4,50 (дд,  $J=8,6, 6,1$  Гц, 1 Н), 6,86 (ддд,  $J=10,1, 7,6, 1,3$  Гц, 1 Н), 7,11 - 7,24 (м, 2 Н).

(3)3-{{{4-[[циклогексил(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл]аміно}пропанова кислота

45 Циклогексил(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанол (0,52 г) синтезований в згаданому вище (2), розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,27 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв потім охолоджували льодом і до суміші обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом

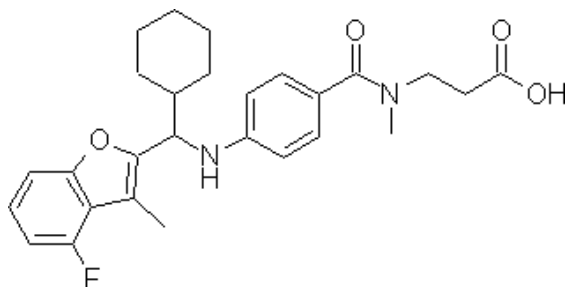
50 магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилацетаміді (10 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,45 г), карбонат натрію (0,30 г) і етил 3-{{{4-амінофеніл]карбоніл]аміно}пропаноат (0,45 г), синтезований в Прикладі 1(2), і суміш перемішували при 80 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші

додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-{{(4-{{циклогексил(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропаноат (0,12 г, 13%), як жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (3 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,11 г, 95%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 - 2,18 (м, 12 H), 2,37 (с, 3 H), 2,54 (т, J=5,6 Гц, 2 H), 3,41 - 3,75 (м, 2 H), 4,35 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 6,44 - 6,64 (м, 3 H), 6,72 - 6,89 (м, 1 H), 7,02 - 7,19 (м, 2 H), 7,52 (д, J=8,5 Гц, 2 H).

Приклад A162

3-{{(4-{{циклогексил(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропанова кислота

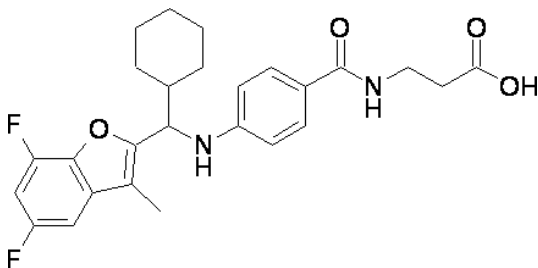


Циклогексил(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанол (520 мг), синтезований в Прикладі A161(2), розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,27 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і до суміші обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл). Суміш перемішували протягом 10 хв і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилацетаміді (10 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,45 г), карбонат натрію (0,30 г) і етил 3-{{(4-амінофеніл)карбоніл}(метил)аміно}пропаноат (0,50 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 80 °C протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-{{(4-{{циклогексил(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}(метил)аміно}пропаноат (0,15 г, 15%), як жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (3 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,14 г, 95%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,88 - 2,16 (м, 12 H), 2,38 (с, 3 H), 2,65 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,03 (с, 3 H), 3,69 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 4,35 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,75 - 6,91 (м, 1 H), 7,03 - 7,18 (м, 2 H), 7,23 (д, J=8,7 Гц, 2 H).

Приклад A163

3-{{(4-{{циклогексил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропанова кислота



(1)циклогексил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанон

До розчину (50 мл) 1-(3,5-дифтор-2-гідроксифеніл)етанону (2,8 г) в N,N-диметилформаміді при кімнатній температурі додавали карбонат калію (6,7 г) і 2-бром-1-циклогексилетанон (4,0 г), синтезований в Прикладі А51(1) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г.

5 Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і фільтрували через целіт. До фільтрату додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок знову розчиняли в N,N-диметилформаміді (50 мл), до розчину додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (2,6 мл) і суміш перемішували при 110 °С 1 г при нагріванні. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш гасили 1N

10 хлорводневою кислотою і реакційну суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт концентрували при пониженому тиску і осаджену сполуку перекристалізували з діізопропіловий етер-гексан одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,1 г, 70%), як безбарвну тверду речовину.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,09 - 2,09 (м, 10 H), 2,56 (с, 3 H), 3,17 - 3,47 (м, 1 H), 6,93 - 7,16 (м, 2 H).

(2)циклогексил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанол

Циклогексил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанол (3,1 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в тетрагідрофурані (50 мл) і метанолі (5 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали боргідрід натрію (90%, 0,93 г). Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, потім знову охолоджували льодом і до суміші обережно додавали воду (5 мл) і 1N хлорводневу кислоту (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою

25 хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,1 г, кількісно), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,83 - 2,00 (м, 12 H), 2,20 (с, 3 H), 4,52 (дд, J=8,5, 6,8 Гц, 1 H), 6,79 - 6,93 (м, 2 H).

(3)3-{{(4-{циклогексил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропанова кислота

30 Циклогексил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанол (0,56 г) синтезований в згаданому вище (2), розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,26 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і до суміші обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл). Реакційну суміш перемішували

35 протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилацетаміді (10 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,45 г), карбонат натрію (0,30 г) і етил 3-{{(4-амінофеніл)карбоніл}аміно}пропаноат (0,45 г), синтезований в Прикладі 1(2), і суміш перемішували при 80 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-{{(4-{циклогексил(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}аміно}пропаноат (0,17 г, 17%), як жовте

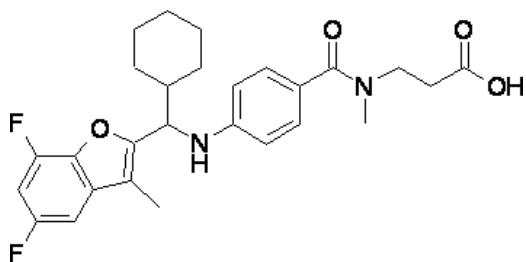
45 масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (3 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,16 г, 95%), як безбарвну тверду речовину.

50 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,87 - 2,14 (м, 12 H), 2,21 (с, 3 H), 2,61 (т, J=5,7 Гц, 2 H), 3,63 (к, J=5,7 Гц, 2 H), 4,39 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 6,45 - 6,64 (м, 3 H), 6,67 - 6,81 (м, 1 H), 6,87 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1 H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 2 H).

Приклад А164

3-{{(4-{циклогексил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл)карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота

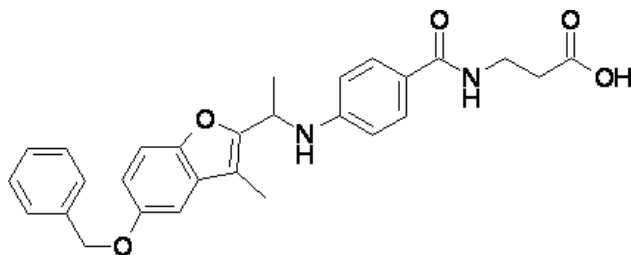
55



Циклогексил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанол (0,56 г), синтезований в Прикладі A163(2), розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,26 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв? потім охолоджували льодом і до суміші обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилацетаміді (10 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,45 г), карбонат натрію (0,30 г) і етил 3-((4-амінофеніл)карбоніл)(метил)амінопропаноат (0,50 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 80 °C протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-((4-((циклогексил(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно)феніл)карбоніл)(метил)амінопропаноат (0,17 г, 17%), як жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (3 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,15 г, 93%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,88 - 2,16 (м, 12 H), 2,21 (с, 3 H), 2,67 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,04 (с, 3 H), 3,70 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 4,38 (д, J=8,1 Гц, 1 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,75 - 6,88 (м, 2 H), 7,23 (д, J=8,7 Гц, 2 H).

Приклад A165  
3-((4-((1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]етил)аміно)феніл)карбоніл)амінопропанова кислота



(1)1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]етанон

До розчину (120 мл) 1-[5-(бензилокси)-2-гідроксифеніл]етанону (6,4 г), синтезованого в Прикладі A82(1) в N,N-диметилформаміді при кімнатній температурі додавали карбонат калію (10,8 г) і бромацетон (4,8 г), і суміш перемішували при 80 °C протягом 1 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт концентрували при пониженому тиску і одержаний залишок знову розчиняли в N,N-диметилформаміді (120 мл) і до розчину додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (5,1 мл). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 2 г. Після охолодження до кімнатної температури, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт концентрували при пониженому тиску і одержану тверду речовину промивали етанол-ізопропіловий етер одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,5 г, 34%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,56 (с, 3 H), 2,60 (с, 3 H), 5,12 (с, 2 H), 7,11 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 7,17 (дд, J=8,9, 2,3 Гц, 1 H), 7,30 - 7,55 (м, 6H).

(2)1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]етанол

1-[5-(Бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]етанон (0,53 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл) і метанолі (1 мл) і до розчину при охолодженні льодом

додавали боргідрид натрію (90%, 0,16 г). Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, потім знову охолоджували льодом і до суміші обережно додавали воду (1 мл) і 1N хлорводневу кислоту (5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (0,53 г, кількісно) вказану в заголовку цільову сполуку як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,62 (д, J=6,6 Гц, 3 Н), 1,91 (ш с, 1 Н), 2,21 (с, 3 Н), 4,95 - 5,21 (м, 3 Н), 6,87 - 7,07 (м, 2 Н), 7,28 - 7,58 (м, 6 Н).

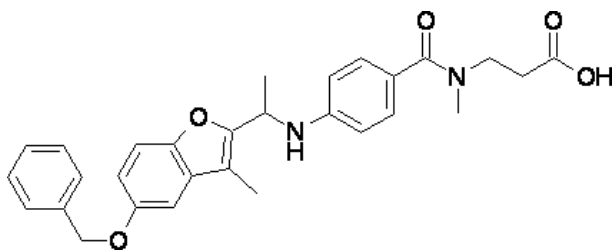
(3)-{[4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]етил}аміно)феніл]карбоніл}аміно}пропанова кислота

1-[5-(Бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]етанол (0,27 г) синтезований в згаданому вище (2), розчиняли в тетрагідрофурані (5 мл), і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,13 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і до суміші обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилацетаміді (10 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,21 г), карбонат натрію (0,14 г) і етил 3-{[(4-амінофеніл)карбоніл]аміно}пропаноат (0,23 г), синтезований в Прикладі 1(2), і суміш перемішували при 80 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-{[(4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]етил}аміно)феніл]карбоніл}аміно}пропаноат (0,15 г, 31%), як жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (3 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,13 г, 88%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,62 (д, J=7,0 Гц, 3 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,69 (д, J=5,7 Гц, 2 Н), 3,57 - 3,76 (м, 2 Н), 4,65 - 4,88 (м, 1 Н), 5,08 (с, 2 Н), 6,59 - 6,75 (м, 3 Н), 6,82 - 7,04 (м, 2 Н), 7,29 - 7,62 (м, 8 Н).

Приклад A166

3-{[(4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]етил}аміно)феніл]карбоніл}(метил)аміно}пропанова кислота



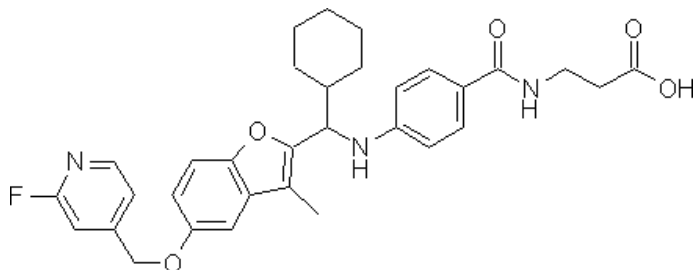
1-[5-(Бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]етанол (0,27 г), синтезований в Прикладі A165(2), розчиняли в тетрагідрофурані (5 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,13 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і до суміші обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилацетаміді (10 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,21 г), карбонат натрію (0,14 г) і етил 3-{[(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,24 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 80 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-{[(4-{[циклогексил(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,10 г, 20%), як жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (3 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5

г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,09 г, 90%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,63 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,69 (т, J=6,5 Гц, 2 Н), 3,05 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=6,5 Гц, 2 Н), 4,79 (к, J=6,9 Гц, 1 Н), 5,09 (с, 2 Н), 6,60 (д, J=8,3 Гц, 2 Н), 6,84 - 7,02 (м, 2 Н), 7,27 - 7,51 (м, 8 Н).

Приклад А167

3-[(4-[(циклогексил{5-[(2-фторпіридин-4-іл)метокси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл)карбоніл)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[(4-[(циклогексил(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл)карбоніл)аміно]пропаноат

Етил 3-[(4-[(5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил]аміно]феніл)карбоніл)аміно]пропаноат (5,6 г), синтезований в Прикладі А158(1) розчиняли в етанолі (100 мл) і до розчину додавали оксид платини (0,50 г). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм) при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували і залишок промивали етанолом. Фільтрат концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (3,2 г, 68%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 1,94 (м, 14 Н), 2,16 (с, 3 Н), 2,59 (т, J=5,8 Гц, 2 Н), 3,66 (к, J=5,8 Гц, 2 Н), 4,03 - 4,14 (м, 2 Н), 4,26 - 4,56 (м, 2 Н), 5,57 (ш с, 1 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,61 - 6,68 - 6,71 (м, 1 Н), 6,73 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1 Н), 6,83 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 7,19 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 7,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

(2) етил 3-[(4-[(циклогексил{5-[(2-фторпіридин-4-іл)метокси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл)карбоніл)аміно]пропаноат

Етил 3-[(4-[(циклогексил(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл)карбоніл)аміно]пропаноат (0,36 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в тетрагідрофурані (5 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали 2-фтор-4-піридинметанол (114 мг), трибутилфосфін (0,35 мл) і 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (0,34 г). Баню з льодом видаляли, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г, потім до суміші додавали гексан (5 мл) і осад відфільтровували через целіт. До фільтрату додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,23 г, 54%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,90 - 2,00 (м, 14 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,58 (т, J=5,8 Гц, 2 Н), 3,66 (к, J=5,8 Гц, 2 Н), 4,15 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,30 - 4,54 (м, 2 Н), 5,13 (с, 2 Н), 6,57 - 6,75 (м, 3 Н), 6,83 - 6,96 (м, 2 Н), 7,05 (с, 1 Н), 7,18 - 7,32 (м, 2 Н), 7,55 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 8,22 (д, J=5,1 Гц, 1 Н).

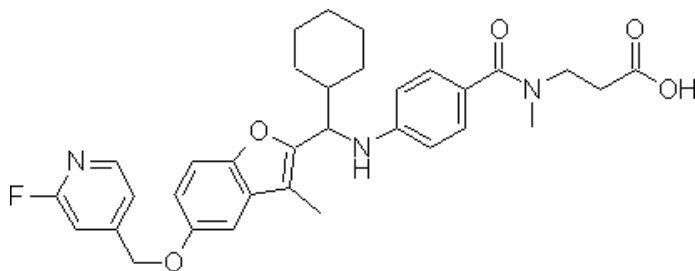
(3) 3-[(4-[(циклогексил{5-[(2-фторпіридин-4-іл)метокси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл)карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота

Етил 3-[(4-[(циклогексил{5-[(2-фторпіридин-4-іл)метокси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл)карбоніл)аміно]пропаноат (0,24 г) синтезований в згаданому вище (2), розчиняли в етанолі (3 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,17 г, 75%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,83 - 2,13 (м, 12 Н), 2,20 (с, 3 Н), 2,52 - 2,77 (м, 2 Н), 3,52 - 3,77 (м, 2 Н), 4,38 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 5,14 (с, 2 Н), 6,38 - 6,93 (м, 5 Н), 7,04 (с, 1 Н), 7,17 - 7,25 (м, 2 Н), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 8,21 (д, J=5,3 Гц, 1 Н).

## Приклад А168

3-[[4-[(циклогексил{5-[(2-фторпіридин-4-іл)метокси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



5

(1) етил 3-[[4-[(циклогексил{5-[(2-фторпіридин-4-іл)метокси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

Етил 3-[[4-[(циклогексил{5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,35 г), синтезований в Прикладі А155(1) розчиняли в тетрагідрофурані (5 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали 2-фтор-4-піридинметанол (108 мг), трибутилфосфін (0,32 мл) і 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (0,32 г). Баню з льодом видаляли, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г, потім до суміші додавали гексан (5 мл) і осад відфільтровували через целіт. До фільтрату додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,27 г, 62%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 1,99 (м, 14 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,61 (ш с, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,12 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,24 - 4,49 (м, 2 Н), 5,14 (с, 2 Н), 6,56 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 6,83 - 6,95 (м, 2 Н), 7,06 (с, 1 Н), 7,21 - 7,28 (м, 4 Н), 8,22 (д, J=5,1 Гц, 1 Н).

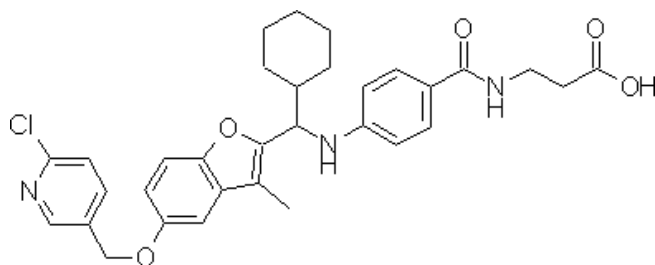
(2) 3-[[4-[(циклогексил{5-[(2-фторпіридин-4-іл)метокси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

Етил 3-[[4-[(циклогексил{5-[(2-фторпіридин-4-іл)метокси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,27 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в етанолі (3 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,21 г, 82%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,86 - 2,14 (м, 12 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,67 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,04 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 4,36 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 5,14 (с, 2 Н), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,79 - 6,96 (м, 2 Н), 7,05 (с, 1 Н), 7,20 - 7,35 (м, 4 Н), 8,21 (д, J=5,3 Гц, 1 Н).

## Приклад А169

3-[[4-[[5-[(6-хлорпіридин-3-іл)метокси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[4-[[5-[(6-хлорпіридин-3-іл)метокси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноат

Етил 3-[[4-[[5-[(6-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноат (0,35 г), синтезований в Прикладі А167(1) розчиняли в тетрагідрофурані (5 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали 6-хлор-3-піридинметанол (0,13 г), трибутилфосфін (0,33 мл) і 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (0,33 г). Баню з льодом видаляли, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12

г, потім до суміші додавали гексан (5 мл) і осад відфільтровували через целіт. До фільтрату додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,31 г, 65%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 2,13 (м, 14 Н), 2,22 (с, 2 Н), 2,58 (т, J=5,9 Гц, 2 Н), 3,65 (к, J=5,9 Гц, 2 Н), 4,25 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,29 - 4,54 (м, 1 Н), 4,71 (д, J=5,3 Гц, 1 Н), 5,07 (с, 2 Н), 6,48 - 6,68 (м, 3 Н), 6,77 - 7,03 (м, 2 Н), 7,25 (с, 1 Н), 7,24 - 7,40 (м, 2 Н), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,68 - 7,76 (м, 1 Н), 8,34 - 8,47 (м, 1 Н).

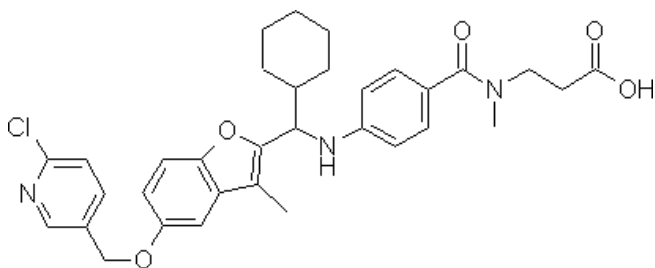
(2)3-[[4-[[5-[(6-хлорпіридин-3-іл)метокси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

Етил 3-[[4-[[5-[(6-хлорпіридин-3-іл)метокси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноат (0,31 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в етанолі (3 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,22 г, 74%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,88 - 2,13 (м, 12 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,62 (т, J=5,7 Гц, 2 Н), 3,45 - 3,77 (м, 2 Н), 4,37 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 5,07 (с, 2 Н), 6,43 - 6,64 (м, 3 Н), 6,75 - 6,99 (м, 2 Н), 7,23 - 7,26 (м, 1 Н), 7,35 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,76 (дд, J=8,0, 1,9 Гц, 1 Н), 8,43 (д, J=1,9 Гц, 1 Н).

Приклад А170

3-[[4-[[5-[(6-хлорпіридин-3-іл)метокси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) етил 3-[[4-[[5-[(6-хлорпіридин-3-іл)метокси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

Етил 3-[[4-[[5-[(6-хлорпіридин-3-іл)метокси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,39 г), синтезований в Прикладі А155(1) розчиняли в тетрагідрофурані (5 мл) до розчину при охолодженні льодом додавали 6-хлор-3-піридинметанол (140 мг), трибутилфосфін (0,35 мл) і 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (0,36 г). Баню з льодом видаляли, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г, потім до суміші додавали гексан (5 мл) і осад відфільтровували через целіт. До фільтрату додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,32 г, 66%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,95 - 2,13 (м, 14 Н), 2,22 (с, 3Н), 2,61 (т, J=5,9 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=5,9 Гц, 2 Н), 4,25 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,29 - 4,71 (м, 2 Н), 5,07 (с, 2 Н), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,77 - 7,03 (м, 2 Н), 7,10 - 7,40 (м, 4 Н), 7,68 - 7,76 (м, 1 Н), 8,34 - 8,47 (м, 1 Н).

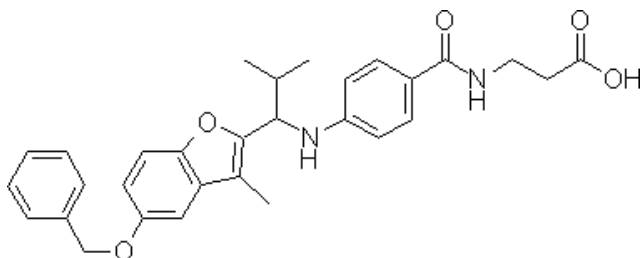
(2)3-[[4-[[5-[(6-хлорпіридин-3-іл)метокси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

Етил 3-[[4-[[5-[(6-хлорпіридин-3-іл)метокси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,32 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в етанолі (3 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,26 г, 85%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,86 - 2,15 (м, 12 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,52 - 2,77 (м, 2 Н), 3,04 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 4,36 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 5,08 (с, 2 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,71 - 7,00 (м, 2 Н), 7,14 - 7,26 (м, 3 Н), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 7,77 (дд, J=8,0, 1,9 Гц, 1 Н), 8,44 (д, J=1,9 Гц, 1 Н).

5 Приклад А171

3-({[4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропанова кислота



10 (1) етил 3-({[4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропаноат

1-[5-(Бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-ол (1,0 г), синтезований в Прикладі А85(2), розчиняли в тетрагідрофурані (15 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,43 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і до суміші обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (15 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилацетаміді (15 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,74 г), карбонат натрію (0,50 г) і етил 3-({[4-амінофеніл]карбоніл}аміно)пропаноат (0,76 г), синтезований в Прикладі 1(2), і суміш перемішували при 80 °С протягом 12 г. Після охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,43 г, 25%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,12 (д, J=7,0 Гц, 3 Н), 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3 Н), 2,16 - 2,34 (м, 4 Н), 2,58 (т, J=6,0 Гц, 2 Н), 3,66 (к, J=6,0 Гц, 2 Н), 4,15 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,25 - 4,54 (м, 2 Н), 5,08 (с, 2 Н), 6,48 - 6,66 (м, 3 Н), 6,80 - 7,04 (м, 2 Н), 7,20 - 7,48 (м, 6 Н), 7,55 (д, J=9,0 Гц, 2 Н).

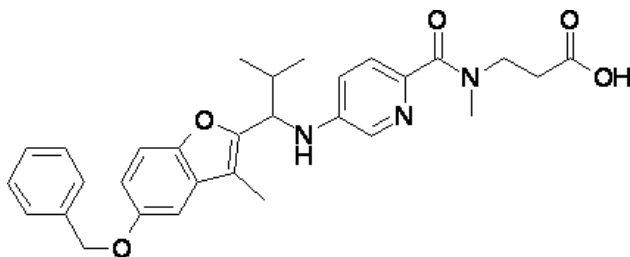
30 (2) 3-({[4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропанова кислота

Етил 3-({[4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропаноат (0,43 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в етанолі (10 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (2,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,36 г, 89%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,13 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 2,10 - 2,40 (м, 4 Н), 2,67 (ш с, 2 Н), 3,66 (ш с, 2 Н), 4,35 (ш с, 1 Н), 5,08 (с, 2 Н), 6,44 - 6,69 (м, 3 Н), 6,79 - 7,68 (м, 10 Н).

Приклад А172

3-({[5-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-2-іл]карбоніл}(метил)аміно)пропанова кислота



(1) метил 5-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-2-карбоксилат

1-[5-(Бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-ол (1,0 г), синтезований в Прикладі A58(2), розчиняли в тетрагідрофурані (15 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,43 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (15 мл) до суміші. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилацетаміді (15 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,74 г), карбонат натрію (0,50 г) і метил 5-амінопіридин-2-карбоксилат (0,50 г) і суміш перемішували при 80 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,22 г, 15%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 2,16 - 2,40 (м, 4 Н), 3,91 (с, 3 Н), 4,35 (т, J=8,1 Гц, 1 Н), 4,65 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 5,08 (с, 2 Н), 6,72 - 7,03 (м, 3 Н), 7,18 - 7,53 (м, 6 Н), 7,89 (д, J=8,3 Гц, 1 Н), 8,10 (д, J=2,6 Гц, 1 Н).

(2) етил 3-({[5-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-2-іл]карбоніл}(метил)аміно)пропаноат

Метил 5-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-2-карбоксилат (0,22 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в етанолі (5 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 30 хв, залишали охолоджуватись до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилформаміді (1 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїміді (0,17 г), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (0,14 г) і етил 3-(метиламіно)пропаноат (0,10 г) і суміш перемішували протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,15 г, 56%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,14 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 2,16 - 2,36 (м, 4 Н), 2,60 - 2,80 (м, 2 Н), 3,80 (ш с, 2 Н), 4,12 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,22 - 4,48 (м, 2 Н), 5,09 (с, 2 Н), 6,79 - 7,05 (м, 3 Н), 7,24 - 7,51 (м, 7 Н), 7,93 (ш с, 1 Н).

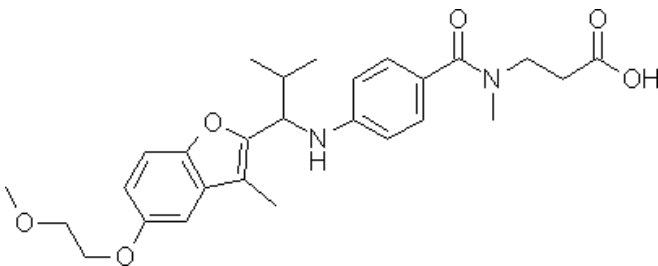
(3) 3-({[5-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-2-іл]карбоніл}(метил)аміно)пропанова кислота

Етил 3-({[5-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-2-іл]карбоніл}(метил)аміно)пропаноат (0,15 г) синтезований в згаданому вище (2), розчиняли в етанолі (3 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,14 г, кількісно), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,27 - 2,39 (м, 1 Н), 2,82 (ш с, 2 Н), 3,10 (с, 3 Н), 3,77 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 4,31 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 5,09 (с, 2 Н), 6,85 - 7,03 (м, 3 Н), 7,29 - 7,61 (м, 7 Н), 8,04 (ш с, 1 Н).

Приклад A173

3-({[4-({1-[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл}(метил)аміно)пропанова кислота



## (1)1-[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-он

До розчину (10 мл) 1-[2-гідрокси-5-(2-метоксиетокси)феніл]етанону (0,55 г), синтезованого в Прикладі А79(1) в N,N-диметилформаміді додавали карбонат калію (1,1 г) і 1-бром-3-метилбутан-2-он (0,56 г), синтезований в Прикладі А75(1) при кімнатній температурі і суміш перемішували протягом 15 г. Реакційну суміш фільтрували через целіт, додавали воду (200 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером (10 мл×2). Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилформаміді (10 мл), і до розчину при кімнатній температурі додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,41 мл). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, додавали 1N

хлорводневу кислоту (10 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером (10 мл×2). Екстракт промивали водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,71 г, 98%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,23 (д, J=6,8 Гц, 6 Н), 2,57 (с, 3 Н), 3,48 (с, 3 Н), 3,56 (квін, J=6,8 Гц, 1 Н), 3,74 - 3,85 (м, 2 Н), 4,10 - 4,24 (м, 2 Н), 7,05 (д, J=2,6 Гц, 1 Н), 7,14 (дд, J=9,0, 2,6 Гц, 1 Н), 7,39 (д, J=9,0 Гц, 1 Н).

## (2)1-[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-ол

1-[5-(2-Метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-он (0,71 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в тетрагідрофурані (5 мл) і метанолі (0,5 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали боргідрид натрію (90%, 0,21 г). Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, потім знову охолоджували льодом і до суміші обережно додавали воду (1 мл) і 1N хлорводневу кислоту (5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (0,70 г, кількісно) вказану в заголовку цільову сполуку як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,82 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,96 (ш с, 1 Н), 2,12 - 2,33 (м, 4 Н), 3,47 (с, 3 Н), 3,70 - 3,85 (м, 2 Н), 4,10 - 4,23 (м, 2 Н), 4,46 (д, J=8,3 Гц, 1 Н), 6,79 - 7,01 (м, 2 Н), 7,30 (д, J=8,7 Гц, 1 Н).

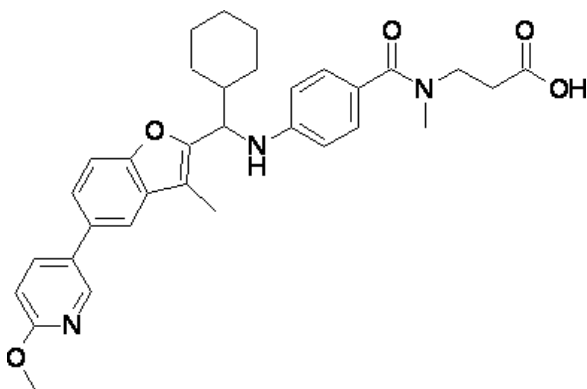
## (3)3-[[4-({1-[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

1-[5-(2-Метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-ол (0,70 г) синтезований в згаданому вище (2), розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,34 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і до суміші обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (10 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,56 г), карбонат натрію (0,38 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,63 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 80 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-({1-[5-(2-метоксиетокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,10 г, 8%), як жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (3 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,05 г, 52%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,12 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,23 - 2,36 (м, 1 Н), 2,67 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,04 (с, 3 Н), 3,46 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,73 - 3,84 (м, 2 Н), 4,15 (дд, J=5,7, 3,8 Гц, 2 Н), 4,32 (д, J=7,5 Гц, 1 Н), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,76 - 6,98 (м, 2 Н), 7,15 - 7,25 (м, 3 Н).

## Приклад А174

3-[[4-({циклогексил[5-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1-(5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метанон

1-[5-Бром-2-гідроксифеніл]етанон (13,4 г) розчиняли в N,N-диметилформаміді (300 мл). До реакційної суміші додавали карбонат калію (25,8 г) і 2-бром-1-циклогексилетанон (19,0 г), синтезований в Прикладі А51(1) при кімнатній температурі і суміш перемішували протягом 3 г. Реакційну суміш фільтрували через целіт, додавали воду (200 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером (100 мл×2). Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилформаміді (150 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (9,3 мл) і суміш перемішували при 100 °С протягом 1 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, додавали 1N хлорводневу кислоту (70 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером (100 мл×2). Екстракт промивали водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Осад промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (15,4 г, 77%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,16 - 2,05 (м, 10 H), 2,56 (с, 3 H), 3,20 - 3,36 (м, 1 H), 7,40 (д, J=8,9 Гц, 1 H), 7,55 (дд, J=8,9, 1,5 Гц, 1 H), 7,77 (д, J=1,5 Гц, 1 H).

(2-(5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метанол

(5-Бром-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метанон (7,5 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в тетрагідрофурані (100 мл) і метанолі (15 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали боргідрид натрію (90%, 1,9 г). Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, потім знову охолоджували льодом і до суміші обережно додавали воду (10 мл) і 1N хлорводневу кислоту (50 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (7,4 г, кількісно) вказану в заголовку цільову сполуку як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,83 - 2,11 (м, 11 H), 2,19 (с, 3 H), 3,62 - 3,85 (м, 1 H), 4,51 (ш с, 1 H), 7,27 - 7,59 (м, 3 H).

(3) етил 3-([(4-((5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат

(5-Бром-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метанол (7,5 г) синтезований в згаданому вище (2), розчиняли в тетрагідрофурані (150 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (3,1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і обережно до суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (75 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (100 мл) до розчину додавали йодид натрію (5,2 г), карбонат натрію (3,5 г) і етил 3-([(4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (5,8 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 80 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (6,0 г, 47%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,88 - 1,97 (м, 14 H), 2,22 (с, 3 H), 2,61 (т, J=7,1 Гц, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,70 (т, J=7,1 Гц, 2 H), 3,99 - 4,17 (м, 2 H), 4,23 - 4,47 (м, 2 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,11 - 7,37 (м, 4 H), 7,54 (д, J=1,7 Гц, 1 H).

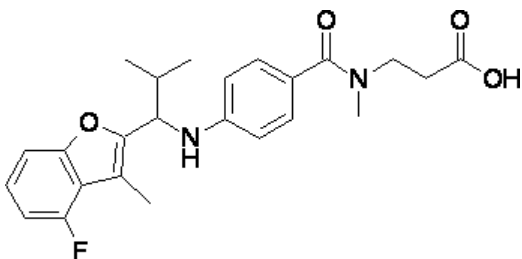
(4)3-[[4-((циклогексил[5-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До розчину (5 мл) етил 3-[[4-((5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,25 г), синтезованого в згаданому вище (3), в N,N-диметилацетаміді додавали (6-метоксипіридин-3-іл)боронову кислоту (0,14 г), карбонат калію (0,13 г) і тетаркістрифенілфосфінпаладій (0,05 г) і суміш перемішували при 90 °C протягом 12 г в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт і залишок промивали діетиловим етером. До фільтрату додавали воду і органічний шар концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-((циклогексил[5-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,15 г, 58%), як блідо-жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (1 мл), при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,12 г, 85%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,27 - 2,19 (м, 12 H), 2,29 (с, 3 H), 2,69 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,05 (с, 3 H), 3,70 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,99 (с, 3 H), 4,41 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,83 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 7,19 - 7,26 (м, 2 H), 7,32 - 7,53 (м, 3 H), 7,81 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1 H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1 H).

Приклад A175

3-[[4-[[1-(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропіл]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1)1-(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-он

До розчину (25 мл) 1-(2-фтор-6-гідроксифеніл)етанону (1,3 г) в N,N-диметилформаміді додавали карбонат калію (3,5 г) і 1-бром-3-метилбутан-2-он (1,7 г), синтезований в Прикладі A75(1) при кімнатній температурі і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і фільтрували через целіт. До фільтрату додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок знову розчиняли в N,N-диметилформаміді (15 мл), до суміші додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,3 мл) і суміш перемішували при 110 °C протягом 1 г при нагріванні. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш гасили 1N хлорводневою кислотою і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт концентрували при пониженому тиску і осаджену сполуку перекристалізували з діізопропіловий етер-гексан одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,4 г, 77%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,24 (д, J=6,8 Гц, 6 H), 2,74 (с, 3 H), 3,50 - 3,66 (м, 1 H), 6,93 (дд, J=10,2, 7,9 Гц, 1 H), 7,28 - 7,50 (м, 2 H).

(2)1-(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-ол

1-(4-Фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-он (1,4 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в тетрагідрофурані (20 мл) і метанолі (2 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали боргідрид натрію (90%, 0,53 г). Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, потім знову охолоджували льодом, до суміші обережно додавали воду (2 мл) і 1N хлорводневу кислоту (5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (1,4 г, кількісно) вказану в заголовку цільову сполуку як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,82 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,99 (д, J=5,7 Гц, 1 Н), 2,22 (дт, J=8,3, 6,8 Гц, 1 Н), 2,36 (с, 3 Н), 4,46 (дд, J=8,3, 5,7 Гц, 1 Н), 6,77 - 7,23 (м, 3 Н).

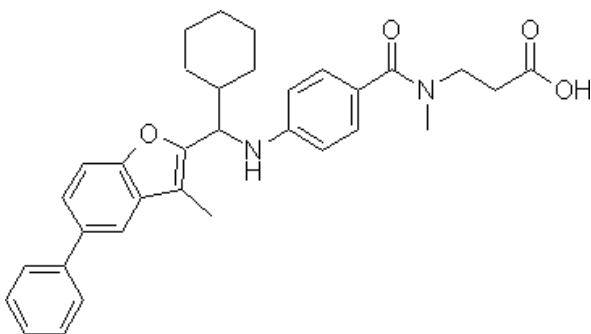
(3)3-[[[4-[[1-(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропіл]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

1-(4-Фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-ол (1,4 г) синтезований в згаданому вище (2), розчиняли в тетрагідрофурані (20 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,84 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і обережно до суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (20 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (30 мл) до розчину додавали йодид натрію (1,4 г), карбонат натрію (0,96 г) і етил 3-[[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (1,6 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 80 °С протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[[4-[[1-(4-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропіл]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,20 г, 7%), як жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (2 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (2,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,06 г, 32%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,14 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 2,09 - 2,32 (м, 1 Н), 2,39 (с, 3 Н), 2,69 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,05 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 4,31 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,76 - 7,19 (м, 3 Н), 7,25 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад А176

3-[[[4-[[циклогексил(3-метил-5-феніл-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

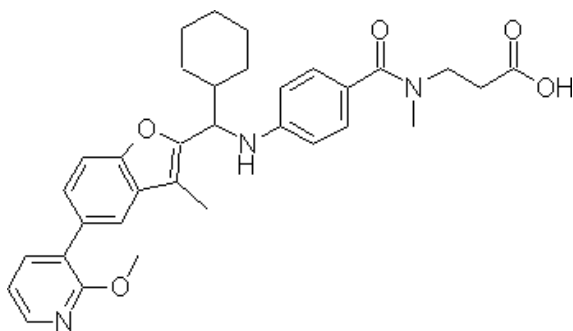


До розчину (5 мл) етил 3-[[[4-[[5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,28 г), синтезований в Прикладі А174(3), в N,N-диметилацетаміді додавали фенілборонову кислоту (0,12 г), карбонат калію (0,14 г) і тетаркістрифенілфосфінпаладій (0,10 г) і суміш перемішували при 70 °С протягом 12 г в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт і залишок промивали діетиловим етером. До фільтрату додавали воду і органічний шар концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[[4-[[циклогексил(3-метил-5-феніл-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,15 г, 54%), як блідо-жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (1 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,09 г, 67%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,97 - 2,16 (м, 11 Н), 2,29 (с, 3 Н), 2,69 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,05 (с, 3 Н), 3,72 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 4,41 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,23 - 7,66 (м, 10 Н).

Приклад А177

3-[[[4-[[циклогексил[5-(2-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

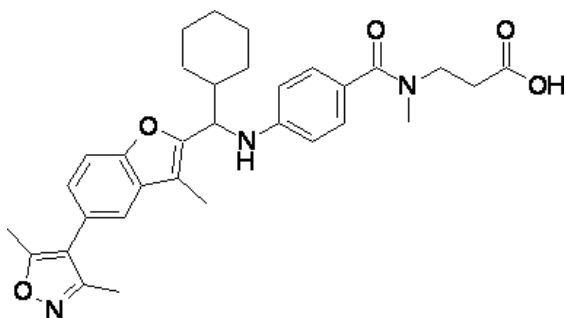


До розчину (15 мл) етил 3-[[4-[[5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (0,53 г), синтезованого в Прикладі А174(3), в N,N-диметилацетаміді додавали (2-метоксипіридин-3-іл)боронову кислоту (0,29 г), карбонат калію (0,27 г) і тетаркістрифенілфосфінпаладій (0,05 г) і суміш перемішували при 90 °С протягом 12 г в атмосфері азоту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт і залишок промивали діетиловим етером. До фільтрату додавали воду і органічний шар концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-((циклогексил[5-(2-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,50 г, 89%), як блідо-жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (1 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,47 г, кількісно), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,97 - 2,15 (м, 11 H), 2,27 (с, 3 H), 2,49 - 2,65 (м, 2 H), 2,99 (с, 3 H), 3,65 (ш с, 2 H), 3,95 (с, 3 H), 4,39 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,97 (дд, J=7,2, 4,9 Гц, 1 H), 7,23 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,38 - 7,66 (м, 4 H), 8,15 (дд, J=5,1, 2,1 Гц, 1 H).

Приклад А178

3-[[4-((циклогексил[5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



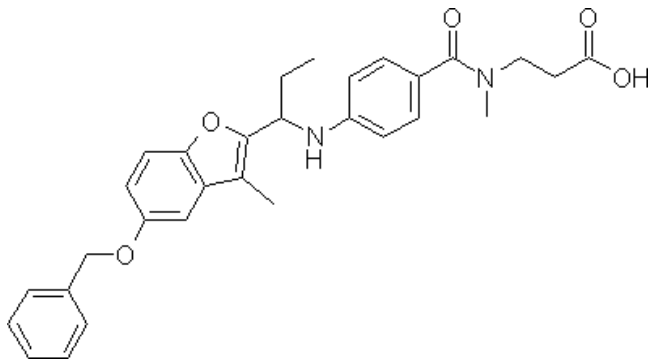
До розчину (15 мл) етил 3-[[4-[[5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (0,54 г), синтезованого в Прикладі А174(3), в толуолі додавали (3,5-диметилізоксазол-4-іл)боронову кислоту (0,41 г) і 2N водний розчин карбонату натрію (1,46 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (0,05 г) і трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (0,03 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері аргону протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт і залишок промивали діетиловим етером. До фільтрату додавали воду і органічний шар концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-((циклогексил[5-(3,5-диметилізоксазол-4-іл)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,13 г, 23%), як блідо-жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (1 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N

хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,12 г, 96%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 2,19 (м, 11 Н), 2,26 (с, 3 Н), 2,27 (с, 3 Н), 2,39 (с, 3 Н), 2,71 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,07 (с, 3 Н), 3,73 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 4,41 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,08 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1 Н), 7,20 - 7,26 (м, 3 Н), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1 Н).

Приклад А179

3-[[4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]пропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1)1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]пропан-1-он

До розчину (150 мл) 1-[5-(бензилокси)-2-гідроксифеніл]етанону (7,8 г), синтезованого в Прикладі 82(1) в N,N-диметилформаміді додавали карбонат калію (13,2 г) і 1-бромбутан-2-он (5,0 мл) при кімнатній температурі і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і фільтрували через целіт. До фільтрату додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок знову розчиняли в N,N-диметилформаміді (100 мл), до розчину додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (4,9 мл) і суміш перемішували при 110 °С при нагріванні протягом 1 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш гасили 1N хлорводневою кислотою і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт концентрували при пониженому тиску і осаджену сполуку перекристалізували з діізопропіловий етер-гексан одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (6,2 г, 66%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 2,57 (с, 3 Н), 3,01 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 5,12 (с, 2 Н), 7,04 - 7,52 (м, 8 Н).

(2)1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]пропан-1-ол

1-[5-(Бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]пропан-1-он (0,88 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в тетрагідрофурані (15 мл) і метанолі (1 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали боргідрид натрію (90%, 0,25 г). Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, потім знову охолоджували льодом, до суміші обережно додавали воду (2 мл) і 1N хлорводневу кислоту (5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (0,85 г, кількісно) вказану в заголовку цільову сполуку як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3 Н), 1,92 - 2,03 (м, 3 Н), 2,21 (с, 3 Н), 4,69 - 4,87 (м, 1 Н), 5,11 (с, 2 Н), 6,89 - 7,51 (м, 8 Н).

(3)3-[[4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]пропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

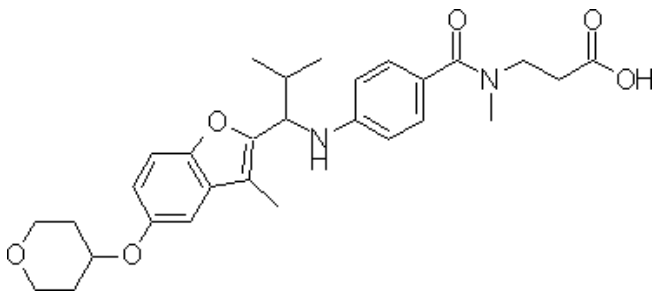
1-[5-(Бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]пропан-1-ол (0,85 г) синтезований в згаданому вище (2), розчиняли в тетрагідрофурані (15 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,40 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і обережно до суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонат натрію (20 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (15 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,67 г), карбонат натрію (0,45 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,75 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 80 °С протягом 4 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші

додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-({1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]пропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,15 г, 9%), як жовте масло. Одержане

масло розчиняли в етанолі (2 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,10 г, 71%), як безбарвну тверду речовину.

Приклад A180

3-(метил[[4-({2-метил-1-[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]пропіл}аміно)феніл]карбоніл]аміно)пропанова кислота



(1)1-(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-он

До розчину 1-[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-ону (11,4 г), синтезованого в Прикладі A85(1) в етанолі (200 мл) при кімнатній температурі додавали комплекс паладій вугілля-етилендіамін (1,1 г). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм) при кімнатній температурі протягом 16 г і каталізатор відфільтровували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (8,0 г, кількісно), вказану в заголовку цільову сполуку, як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,24 (д, J=6,8 Гц, 6 Н), 2,55 (с, 3 Н), 3,48 - 3,63 (м, 1 Н), 6,95 - 7,40 (м, 3 Н).

(2)3-(метил[[4-({2-метил-1-[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]пропіл}аміно)феніл]карбоніл]аміно)пропанова кислота

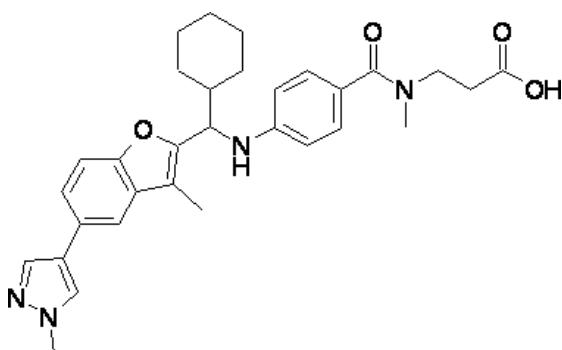
1-(5-Гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-он (1,1 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в N,N-диметилформаміді (20 мл) і додавали фосфат калію (1,3 г) та тетрагідро-2H-піран-4-іл 4-метилбензенсульфонат (2,8 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 4годин, та знов додавали фосфат калію (1,3 г) та тетрагідро-2H-піран-4-іл 4-метилбензенсульфонат (2,8 г). Після перемішування протягом 12 годин при 80 °C, охолоджували до кімнатної температури та гасили водою. Суміш екстрагували діетиловим етером, потім промивали насиченим сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, та концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали хроматографією на силікагелевій колонці (етилацетат:гексан = 1:4, об'ємне співвідношення) з одержанням 1-(5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-он (1,1 г, 78%) як безбарвну олію. Одержану олію (1,1 г) розчиняли у тетрагідрофурані (15 мл) та метанолі (1 мл), та до розчину охолоджуючи додавали бор гідрид натрію (90%, 0,30 г). Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, потім знову охолоджували льодом, до суміші обережно додавали воду (5 мл) і 1N хлорводневу кислоту (15 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи 1-(5-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-ол (0,71 г, 65%), як блідо-жовте масло. Одержане масло розчиняли в тетрагідрофурані (15 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,30 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і обережно до суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (20 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску.

Залишок розчиняли в диметилацетаміді (15 мл) до суміші додавали йодид натрію (0,52 г), карбонат натрію (0,35 г) і етил 3-[[4-(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,58 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °C протягом 4 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-(метил{[4-((2-метил-1-[3-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]пропіл)аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропаноат (0,54 г, 46%), як жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (3 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (3,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,53 г, 98%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 1,70 - 2,09 (м, 4 H), 2,21 (с, 3 H), 2,22 - 2,27 (м, 1 H), 2,67 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 3,04 (с, 3 H), 3,56 (ддд, J=11,5, 8,5, 3,4 Гц, 2 H), 3,70 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 3,91 - 4,08 (м, 2 H), 4,32 (д, J=7,6 Гц, 1 H), 4,43 (тт, J=7,9, 3,8 Гц, 1 H), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,85 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1 H), 6,93 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 7,19 - 7,26 (м, 3 H).

Приклад A181

3-[[4-((циклогексил[3-метил-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

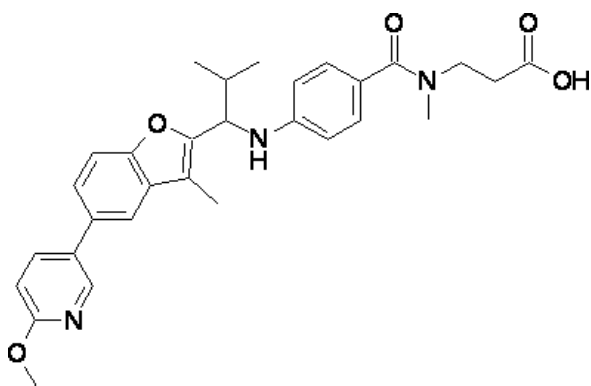


До розчину (15 мл) етил 3-[[4-((5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (0,59 г), синтезованого в Прикладі A174(3), в N,N-диметилацетаміді додавали 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-піразол (0,44 г), карбонат калію (0,29 г) і тетаркістрифенілфосфінпаладій (0,06 г) і суміш перемішували при 70 °C протягом 24 г в атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт і залишок промивали діетиловим етером. До фільтрату додавали воду і органічний шар концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-((циклогексил[3-метил-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,23 г, 39%), як блідо-жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (1 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,04 г, 16%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 2,11 (м, 11 H), 2,27 (с, 3 H), 2,67 (ш с, 2 H), 3,03 (с, 3 H), 3,70 (т, J=6,2 Гц, 2 H), 3,94 (с, 3 H), 4,38 (д, J=7,8 Гц, 1 H), 6,57 (д, J=8,6 Гц, 2 H), 7,23 (д, J=8,6 Гц, 2 H), 7,29 - 7,39 (м, 2 H), 7,49 (с, 1 H), 7,59 (с, 1 H), 7,75 (с, 1 H).

Приклад A182

3-[[4-((1-[5-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) 1-(5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-он

1-[5-Бром-2-гідроксифеніл]етанон (8,4 г) розчиняли в N,N-диметилформаміді (50 мл). До реакційної суміші додавали карбонат калію (16,2 г) і 1-бром-3-метилбутан-2-он (8,4 г), синтезований в Прикладі А75(1) при кімнатній температурі і суміш перемішували при 60 °С протягом 1 г. Реакційну суміш фільтрували через целіт, додавали воду (100 мл) і суміш екстрагували діетиловим етером (50 мл×2). Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Осад промивали діізопропіловим етером одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (10,2 г, 77%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,25 (д, J=6,8 Гц, 6 Н), 2,57 (с, 3 Н), 3,48 - 3,70 (м, 1 Н), 7,39 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 7,55 (дд, J=8,7, 1,9 Гц, 1 Н), 7,78 (д, J=1,9 Гц, 1 Н).

(2) етил 3-[[4-[[1-(5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропіл]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

1-(5-Бром-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-он (6,2 г) синтезований в гаданому вище (1) розчиняли в тетрагідрофурані (100 мл) і метанолі (10 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали боргідрид натрію (90%, 1,8 г). Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, потім знову охолоджували льодом, до суміші обережно додавали воду (10 мл) і 1N хлорводневу кислоту (50 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи 1-(5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-ол (6,1 г, кількісно), як блідо-жовте масло. Одержане масло розчиняли в тетрагідрофурані (50 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (2,3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і обережно до суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (30 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (100 мл) до розчину додавали йодид натрію (3,9 г), карбонат натрію (2,7 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (4,4 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °С протягом 4 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,12 г, 12%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,13 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,18 - 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 2,20 - 2,35 (м, 4 Н), 2,61 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 4 Н), 3,70 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,09 - 4,17 (м, 2 Н), 4,24 - 4,41 (м, 2 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,15 - 7,36 (м, 4 Н), 7,55 (д, J=1,9 Гц, 1 Н).

(3) 3-[[4-[[1-(5-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропіл]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

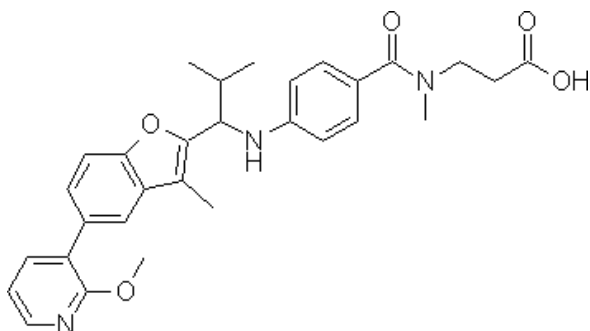
До розчину (10 мл) етил 3-[[4-[[1-(5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропіл]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (0,55 г), синтезованого в згаданому вище (2), в N,N-диметилацетаміді додавали (6-метоксипіридин-3-іл)боронову кислоту (0,33 г), карбонат калію (0,29 г) і тетаркістрифенілфосфінпаладій (0,12 г) і суміш перемішували при 70 °С протягом 24 г в атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт і залишок промивали діетиловим етером. До фільтрату додавали воду і органічний шар концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою

хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[[4-({1-[5-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,10 г), як блідо-жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (1 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,06 г, 10%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 2,15 - 2,37 (м, 1 Н), 2,29 (с, 3 Н), 2,66 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,03 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,98 (с, 3 Н), 4,36 (д, J=7,5 Гц, 1 Н), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,82 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 7,23 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,30 - 7,46 (м, 2 Н), 7,53 (д, J=1,9 Гц, 1 Н), 7,79 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1 Н), 8,38 (д, J=2,4 Гц, 1 Н).

Приклад A183

3-[[[4-({1-[5-(2-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

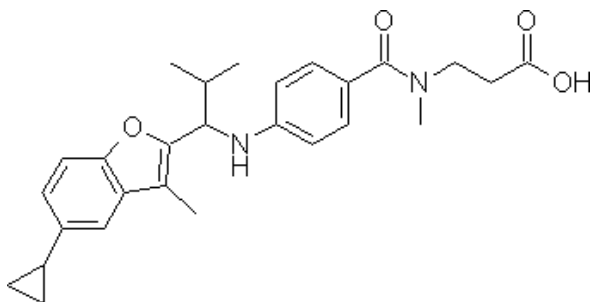


До розчину (10 мл) етил 3-[[[4-({1-[5-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (0,55 г), синтезованого в Прикладі A182(2) в N,N-диметилацетаміді додавали (2-метоксипіридин-3-іл)боронову кислоту (0,33 г), карбонат калію (0,29 г) і тетаркістрифенілфосфінпаладій (0,12 г) і суміш перемішували при 70 °C протягом 24 г в атмосфері аргону. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт і залишок промивали діетиловим етером. До фільтрату додавали воду і органічний шар концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[[4-({1-[5-(2-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,10 г), як блідо-жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (1 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,18 г, 33%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,15 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 2,12 - 2,40 (м, 1 Н), 2,27 (с, 3 Н), 2,67 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,04 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,96 (с, 3 Н), 4,36 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,97 (дд, J=7,2, 4,9 Гц, 1 Н), 7,23 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,33 - 7,77 (м, 4 Н), 8,16 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1 Н).

Приклад A184

3-[[[4-({1-[5-(2-метоксипіридин-3-іл)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



## (1)1-(5-циклопропіл-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-он

До розчину (20 мл) 1-(5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-ону (1,0 г), синтезованого в Прикладі А182(1) в толуолі додавали циклопропанборонову кислоту (0,92 г), 2N водний розчин карбонату натрію (5,3 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв в атмосфері аргону. До реакційної суміші додавали 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (0,18 г) і трис(дибензиліденацетон)дипаладій (0) (0,10 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері аргону протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт і залишок промивали діетиловим етером. До фільтрату додавали воду і органічний шар концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:10, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,80 г, 93%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,59 - 1,08 (м, 4 Н), 1,23 (д, J=6,8 Гц, 6 Н), 1,91 - 2,11 (м, 1 Н), 2,35 (с, 1 Н), 2,58 (с, 3 Н), 7,07 - 7,51 (м, 3 Н).

## (2)1-(5-циклопропіл-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-ол

1-(5-Циклопропіл-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-он (0,80 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл) і метанолі (1 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали боргідрид натрію (90%, 0,34 г). Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г потім знову охолоджували льодом, до суміші обережно додавали воду (1 мл) і 1N хлорводневу кислоту (5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,4 г, 50%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,63 - 0,75 (м, 2 Н), 0,80 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 0,88 - 1,01 (м, 2 Н), 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,20 - 1,30 (м, 1 Н), 1,93 - 2,03 (м, 1 Н), 2,12 - 2,30 (м, 4 Н), 4,46 (д, J=8,3 Гц, 1 Н), 7,01 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1 Н), 7,17 (д, J=1,9 Гц, 1 Н), 7,29 (д, J=8,3 Гц, 1 Н).

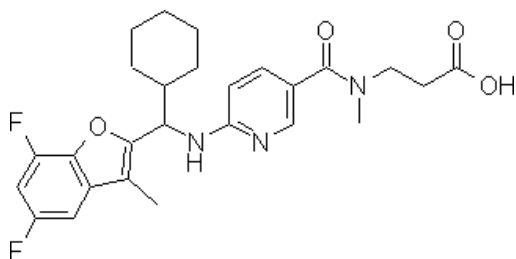
## (3)3-([(4-([1-(5-циклопропіл-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропіл]аміно)феніл)карбоніл](метил)аміно)пропанова кислота

До розчину (5 мл) 1-(5-циклопропіл-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-олу (0,40 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,22 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і до суміші обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (5 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,373 г), карбонат натрію (0,25 г) і етил 3-([(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно)пропаноат (0,41 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °C протягом 12 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-([(4-([1-(5-циклопропіл-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропіл]аміно)феніл)карбоніл](метил)аміно)пропаноат (0,25 г), як блідо-жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (2 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,24 г, 32%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,62 - 0,73 (м, 2 Н), 0,82 - 1,00 (м, 5 Н), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,90 - 2,07 (м, 1 Н), 2,14 - 2,32 (м, 4 Н), 2,67 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,03 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 4,32 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,98 (дд, J=8,7, 1,9 Гц, 1 Н), 7,13 (д, J=1,9 Гц, 1 Н), 7,19 - 7,25 (м, 3 Н).

## Приклад А185

3-([(6-([циклогексил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно)піридин-3-іл)карбоніл](метил)аміно)пропанова кислота

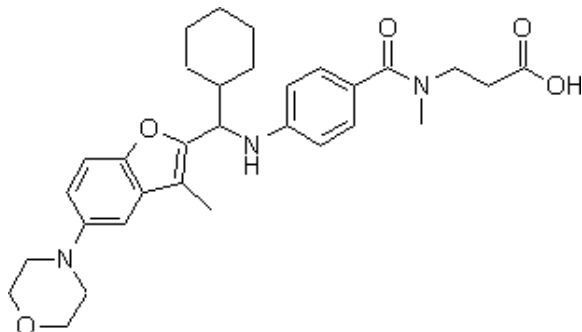


Циклогексил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанол (0,52 г), синтезований в Прикладі A163(2), розчиняли в тетрагідрофурані (5 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,24 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і обережно до суміші додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (3 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (5 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,45 г), карбонат натрію (0,30 г), етил 6-амінопіридин-3-карбоксилат (0,45 г) і суміш перемішували при 60 °С протягом ночі. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 6-[[циклогексил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-карбоксилат (0,10 г), як жовте масло. Одержане масло розчиняли в тетрагідрофурані (2 мл) і етанолі (2 мл) і суміш перемішували в присутності 1N водного розчину гідроксиду натрію (2 мл) при 100 °С протягом 12 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилформаміді (20 мл) до розчину додавали етил 3-(метиламіно)пропаноат (0,24 г), гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (0,48 г) і моногідрат гідроксибензотриазолу (0,38 г) і суміш перемішували при 70 °С протягом 4 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, додавали воду і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт промивали насиченим розсолем і сушили над сульфатом магнію. Розчинник упарювали при пониженому тиску до залишку додавали етанол (5 мл) і 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (1,0 мл) і екстрагували етилацетатом. Екстракт упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,05 г, 6%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,00 - 1,93 (м, 11 H), 2,22 (с, 3 H), 2,68 - 2,75 (м, 2 H), 3,09 (с, 3 H), 3,70 - 3,80 (м, 2 H), 4,10 - 4,20 (м, 1 H), 6,36 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 6,69 - 6,94 (м, 2 H), 7,50 - 7,58 (м, 1 H), 8,15 (д, J=1,9 Гц, 1 H).

Приклад A186

3-[[4-({циклогексил[3-метил-5-(морфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-іл]метил]аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) метил 5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилат

До розчину (200 мл) 1-(5-бром-2-гідроксифеніл)етанону (25,0 г) в N,N-диметилформаміді додавали карбонат калію (24,0 г) і метилбромацетат (11,5 мл) при кімнатній температурі і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 г. Реакційну суміш фільтрували, до фільтрату додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (23,2 мл) і суміш перемішували при

100 °C протягом 3 г. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і додавали льодяну воду. Осад промивали етанол-вода одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (16,8 г, 52%), як блідо-червону тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,56 (с, 3 Н), 3,99 (с, 3 Н), 7,36 - 7,46 (м, 1 Н), 7,49 - 7,60 (м, 1 Н), 7,77 (д, J=2,3 Гц, 1 Н).

(2) метил 3-метил-5-(морфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-карбоксилат

До розчину (100 мл) метил 5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилату (5,4 г), синтезованого в згаданому вище (1), в толуолі додавали морфолін (5,2 мл), карбонат цезію (13,0 г), трис(дибензиліденацетон)дипаладій (0) (0,92 г) і 9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантен (1,1 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері аргону 20 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через целіт. До залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,69 г, 13%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,57 (с, 3 Н), 3,06 - 3,22 (м, 4 Н), 3,83 - 3,94 (м, 4 Н), 3,97 (с, 3 Н), 7,02 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 7,15 (дд, J=9,0, 2,3 Гц, 1 Н), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1 Н).

(3) 3-метил-5-(морфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-карбальдегід

Розчин (2 мл) метил 3-метил-5-(морфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-карбоксилату (0,69 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (5 мл) алюмогідриду літію (0,25 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, потім знову охолоджували льодом і послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (0,65 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (3,2 мл) і воду (0,65 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (0,48 г) [3-метил-5-(морфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-іл]метанол як блідо-жовте масло. Одержане масло розчиняли в ацетонітрилі (5 мл) до розчину при кімнатній температурі додавали перрутенат тетрапропіламонію (0,07 г) і N-метилморфоліну N-оксид (0,46 г) і суміш перемішували протягом 30 хв. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,24 г, 40%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,59 (с, 3 Н), 3,09 - 3,22 (м, 4 Н), 3,79 - 3,98 (м, 4 Н), 7,05 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 7,23 (дд, J=9,2, 2,3 Гц, 1 Н), 7,46 (д, J=9,2 Гц, 1 Н), 10,00 (с, 1 Н).

(4) циклогексил[3-метил-5-(морфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-іл]метанол

До розчину (5 мл) 3-метил-5-(морфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-карбальдегіду (0,24 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані по краплям додавали циклогексилмагнійбромід (2 мл, 1M тетрагідрофурановий розчин) при охолодженні льодом. Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи циклогексил[3-метил-5-(морфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-іл]метанол (0,39 г, кількісно), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,07 - 2,01 (м, 12 Н), 2,19 (с, 3 Н), 3,11 - 3,21 (м, 4 Н), 3,83 - 3,95 (м, 4 Н), 4,50 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 6,90 - 7,01 (м, 2 Н), 7,33 (д, J=9,8 Гц, 1 Н).

(5) 3-[[[4-({циклогексил[3-метил-5-(морфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До розчину (5 мл) циклогексил[3-метил-5-(морфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-іл]метанолу (0,39 г), синтезованого в згаданому вище (4), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,13 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (5 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,23 г), карбонат натрію (0,15 г) і етил 3-[[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,25 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °C протягом 15 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[[4-({циклогексил[3-метил-5-(морфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-іл]метил}аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,25 г), як блідо-жовте

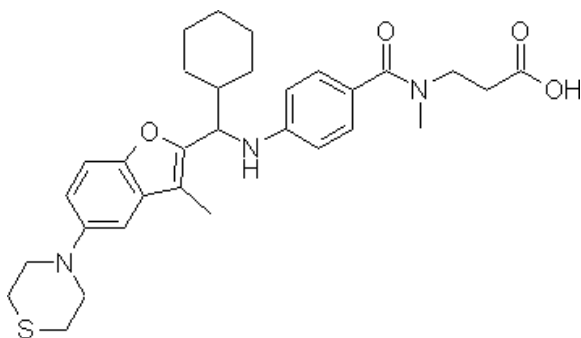
масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (2 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову

5 сполуку (0,19 г, 33%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,90 - 2,16 (м, 11 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,68 (ш с, 2 Н), 3,04 (с, 3 Н), 3,14 (ш с, 4 Н), 3,58 - 3,77 (м, 2 Н), 3,89 (ш с, 4 Н), 4,36 (д, J=8,3 Гц, 1 Н), 6,56 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 6,84 - 7,02 (м, 2 Н), 7,17 - 7,27 (м, 3 Н).

Приклад А187

10 3-[[4-((циклогексил[3-метил-5-(тіоморфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



15 (1)циклогексил[3-метил-5-(тіоморфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-іл]метанон

До розчину (15 мл) (5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метанону (0,75 г), синтезованого в Прикладі А174(1) в толуолі додавали тіоморфолін (0,72 г), карбонат цезію (2,3 г), трис(дифенілдіенацетон)дипаладій (0) (0,16 г) і 9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантен (0,2 г), і суміш нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері аргону протягом 18 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через целіт, до залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували одержуючи неочищений продукт (0,83 г, кількісно), вказану в заголовку цільову

25 сполуку як жовте масло.  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,37 - 2,01 (м, 10 Н), 2,56 (с, 3 Н), 2,70 - 2,88 (м, 4 Н), 3,25 - 3,40 (м, 1 Н), 3,42 - 3,70 (м, 4 Н), 7,00 - 7,78 (м, 3 Н).

(2)циклогексил[3-метил-5-(тіоморфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-іл]метанол

Циклогексил[3-метил-5-(тіоморфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-іл]метанон (0,83 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл) і метанолі (1 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали боргідрид натрію (90%, 0,2 г). Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, потім знову охолоджували льодом, обережно додавали воду (1 мл) і 1N хлорводневу кислоту (5 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку

35 цільову сполуку (0,18 г, 22%), як жовте масло.  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,81 - 1,93 (м, 11 Н), 2,20 (с, 3 Н), 2,70 - 2,91 (м, 4 Н), 3,34 - 3,53 (м, 4 Н), 4,50 (д, J=8,3 Гц, 1 Н), 4,99 (т, J=6,4 Гц, 1 Н), 6,90 - 7,40 (м, 3 Н).

(3)3-[[4-((циклогексил[3-метил-5-(тіоморфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

40 До розчину (5 мл) циклогексил[3-метил-5-(тіоморфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-іл]метанолу (0,18 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,07 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і до суміші обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолом, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (5 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,15 г), карбонат натрію (0,10 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,13 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °C протягом 15 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші

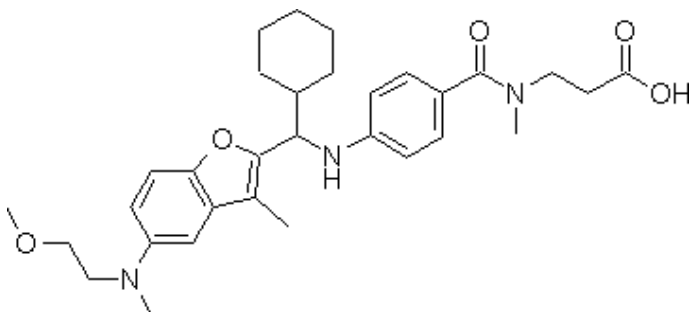
50 додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1,

об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-((циклогексил[3-метил-5-(тіоморфолін-4-іл)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,08 г), як блідо-жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (2 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,05 г, 18%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,88 - 2,17 (м, 11 H), 2,20 (с, 3 H), 2,59 (ш с, 2 H), 2,80 - 3,20 (м, 7 H), 3,50 - 3,70 (м, 6 H), 4,38 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,08 - 7,47 (м, 5 H).

Приклад А188

3-[[4-((циклогексил{5-[(2-метоксиетил)(метил)аміно]-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



(1) метил 5-[(2-метоксиетил)(метил)аміно]-3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилат

До розчину (50 мл) метил 5-бром-3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилату (2,7 г), синтезованого в Прикладі А186(1) в толуолі додавали 2-метокси-N-метилетанамін (2,7 г), карбонат цезію (9,8 г), трис(дибензиліденацетон)дипаладій (0) (0,69 г) і 9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантен (0,87 г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником в атмосфері аргону протягом 6 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт, до фільтрату додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:4, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,7 г, кількісно), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,55 (с, 3 H), 3,01 (с, 3 H), 3,37 (с, 3 H), 3,40 - 3,70 (м, 4 H), 3,97 (с, 3 H), 6,77 - 7,15 (м, 3 H).

(2) 5-[(2-метоксиетил)(метил)аміно]-3-метил-1-бензофуран-2-карбальдегід

Розчин (10 мл) метил 5-[(2-метоксиетил)(метил)аміно]-3-метил-1-бензофуран-2-карбоксилат (2,7 г) синтезований в згаданому вище (1) в тетрагідрофурані додавали до охолодженого льодом розчину (40 мл) алюмогідриду літію (0,38 г) в тетрагідрофурані. Баню з льодом видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, потім знову охолоджували льодом і послідовно по краплям до гасіння реакції додавали воду (1,0 мл), 1N водний розчин гідроксиду натрію (5,0 мл) і воду (1,0 мл). Залишок фільтрували через целіт і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт, (0,41 г) {5-[(2-метоксиетил)(метил)аміно]-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метанол, як блідо-жовте масло. Одержане масло розчиняли в ацетонітрилі (20 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали перрутентат тетрапропіламонію (0,07 г) і N-метилморфоліну N-оксид (0,46 г) і суміш перемішували протягом 30 хв. Розчинник упарювали при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,09 г, 3%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,58 (с, 3 H), 3,02 (с, 3 H), 3,38 (с, 3 H), 3,47 - 3,66 (м, 4 H), 6,81 (д, J=2,6 Гц, 1 H), 7,10 (дд, J=9,0, 2,6 Гц, 1 H), 7,40 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 9,97 (с, 1 H).

(3) циклогексил{5-[(2-метоксиетил)(метил)аміно]-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метанол

До розчину (5 мл) 5-[(2-метоксиетил)(метил)аміно]-3-метил-1-бензофуран-2-карбальдегіду (0,09 г), синтезованого в згаданому вище (2), в тетрагідрофурані при охолодженні льодом по краплям додавали циклогексилмагнійбромід (2 мл, 1M тетрагідрофурановий розчин). Після завершення додавання по краплям, баню з льодом видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин хлориду амонію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:2, об'ємне

співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,11 г, кількісно), як жовте масло.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,99 - 1,96 (м, 12 Н), 2,18 (с, 3 Н), 2,99 (с, 3 Н), 3,37 (с, 3 Н), 3,45 - 3,72 (м, 4 Н), 4,49 (д,  $J=8,7$  Гц, 1 Н), 6,77 - 7,30 (м, 3 Н).

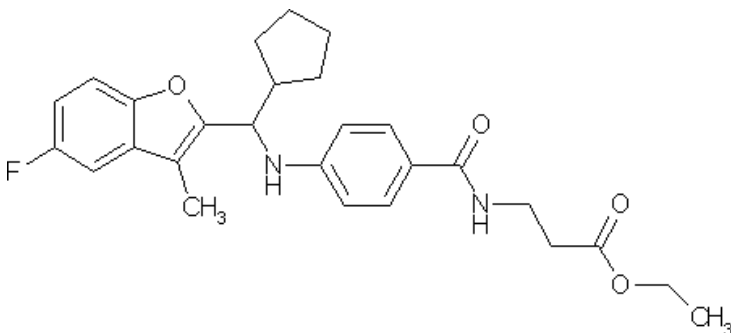
(4)3-[[4-[(циклогексил{5-[(2-метоксиетил)(метил)аміно]-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

До розчину (10 мл) циклогексил{5-[(2-метоксиетил)(метил)аміно]-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метанолу (0,11 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і до суміші обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (10 мл), до розчину додавали йодид натрію (0,14 г), карбонат натрію (0,09 г) і етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,15 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °С протягом 4 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи етил 3-[[4-[(циклогексил{5-[(2-метоксиетил)(метил)аміно]-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл}карбоніл](метил)аміно]пропаноат (0,03 г), як блідо-жовте масло. Одержане масло розчиняли в етанолі (2 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,02 г, 11%), як безбарвну тверду речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.ч. 0,90 - 2,13 (м, 11 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,68 (ш с, 2 Н), 2,98 (с, 3 Н), 3,05 (с, 3 Н), 3,36 (с, 3 Н), 3,41 - 3,62 (м, 4 Н), 3,68 (ш с, 2 Н), 4,35 (д,  $J=8,0$  Гц, 1 Н), 6,56 (д,  $J=8,7$  Гц, 2 Н), 6,67 - 6,88 (м, 2 Н), 7,13 - 7,25 (м, 3 Н).

Приклад А189

етил 3-[[4-[(циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноат



(1) метил 4-[[циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]бензоат

До суміші циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанолу (1,3 г), синтезованого в Прикладі А67(3), метил 4-амінобензоату (798 мг), триетиламіну (5,88 мл) і дихлорметану (13 мл) додавали хлорид титану (IV) (1,0М дихлорметановий розчин, 6,3 мл) при 0 °С і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г в атмосфері азоту. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Розчинник концентрували при пониженому тиску і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи темно-коричневу тверду речовину. До розчину одержаної твердої речовини в тетрагідрофурані (20 мл) додавали ціаноборгідрид натрію (657 мг) і оцтову кислоту (1,50 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. До гасіння реакції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 90:10) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,27 г, 63%), як жовту аморфну речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,49 - 1,69 (м, 8 Н), 2,26 (с, 3 Н), 2,43 - 2,56 (м, 1 Н), 3,82 (с, 3 Н), 4,34 - 4,45 (м, 1 Н), 4,55 (д, J=8,3 Гц, 1 Н), 6,56 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 6,86 - 6,98 (м, 1 Н), 7,02 - 7,14 (м, 1 Н), 7,23 - 7,35 (м, 1 Н), 7,79 (д, J=9,0 Гц, 2 Н).

(2)4-[[циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]бензойної кислоти

До суміші метил 4-[[циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]бензоату (1,19 г), синтезованого вище, тетрагідрофурану (6 мл) і етанолу (6 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (6 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 3,5 г. До суміші додавали ще 1N водний розчин гідроксиду натрію (6 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 14 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (11 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,08 г, 94%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,39 - 1,76 (м, 8 Н), 1,89 - 1,99 (м, 1 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,40 - 2,55 (м, 1 Н), 4,40 (д, J=9,1 Гц, 1 Н), 6,52 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,82 - 6,98 (м, 1 Н), 7,02 - 7,13 (м, 1 Н), 7,03 - 7,11 (м, 1 Н), 7,22 - 7,29 (м, 1 Н), 7,81 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

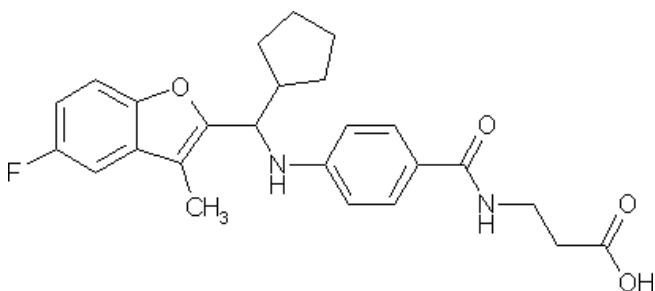
(3) етил 3-[[4-[[циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноат

Розчин 4-[[циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]бензойної кислоти (483 мг), синтезованої вище, гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (241 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (240 мг), триетиламіну (438 мкл) і 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлориду (301 мг) в N,N-диметилформаміді (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 60:40, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (397 мг, 65%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,21 - 1,31 (м, 3 Н), 1,50 - 1,70 (м, 8 Н), 1,92 - 2,01 (м, 1 Н), 2,25 (с, 3 Н), 2,42 - 2,55 (м, 1 Н), 2,58 (т, J=5,9 Гц, 2 Н), 3,65 (к, J=6,1 Гц, 2 Н), 4,31 - 4,49 (м, 2 Н), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 3 Н), 6,84 - 6,98 (м, 1 Н), 7,06 (дд, J=8,3, 2,7 Гц, 1 Н), 7,21 - 7,32 (м, 1 Н), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад А190

3-[[4-[[циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

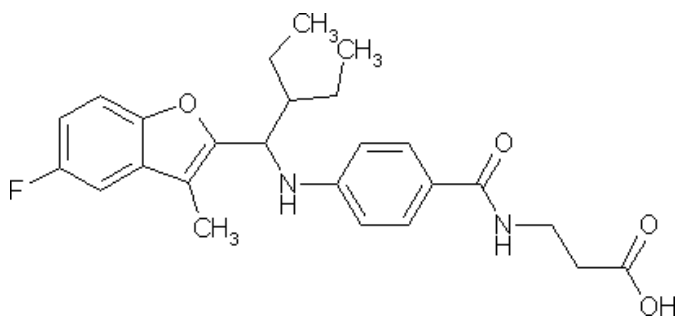


Етил 3-[[4-[[циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропаноат (363 мг), синтезований в Прикладі А189 розчиняли в етанолі (1,5 мл) і тетрагідрофурані (1,5 мл), до розчину додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,5 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник упарювали при пониженому тиску, до суміші додавали воду (4 мл), суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою при охолодженні льодом і суміш перемішували протягом 30 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (283 мг, 83%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,21 - 1,72 (м, 7 Н), 1,91 - 2,04 (м, 1 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,47 (к, J=8,1 Гц, 1 Н), 2,62 (т, J=5,9 Гц, 2 Н), 3,63 (к, J=6,1 Гц, 2 Н), 4,38 (д, J=9,1 Гц, 1 Н), 6,51 - 6,64 (м, 3 Н), 6,86 - 6,97 (м, 1 Н), 7,06 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1 Н), 7,19 - 7,32 (м, 2 Н), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад А191

3-[[4-[[2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно]феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота

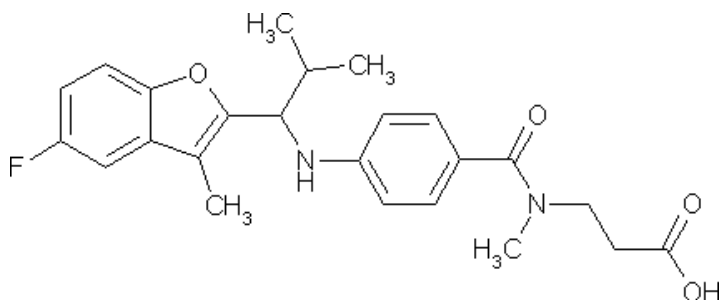


Розчин 4-([2-етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно)бензойної кислоти (180 мг), синтезованої в Прикладі А71(4), гідрохлориду етилового естеру β-аланіну (89 мг),  
 5 моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (89 мг), триетиламіну (163 мкл) і 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлориду (111 мг) в N,N-диметилформаміді (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 6 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при  
 10 пониженому тиску. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 60:40, о/о) одержуючи безбарвне масло (159 мг). Одержане безбарвне масло (159 мг) розчиняли в етанолі (1,0 мл) і тетрагідрофурані (1,0 мл), до розчину додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,66 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, додавали воду (4 мл),  
 15 нейтралізували 1N хлорводневою кислотою при охолодженні льодом і суміш перемішували протягом 30 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (87 мг, 41%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 (т, J=7,4 Гц, 3 Н), 0,94 (т, J=7,6 Гц, 3 Н), 1,14 - 1,68 (м, 4 Н), 1,80 - 1,92 (м, 1 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,63 (т, J=5,7 Гц, 2 Н), 3,64 (к, J=6,1 Гц, 2 Н), 4,58 (д, J=7,6 Гц, 1 Н), 6,49 - 6,64 (м, 3 Н), 6,92 (тд, J=9,1, 2,7 Гц, 1 Н), 7,05 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1 Н), 7,22 - 7,29 (м, 1 Н), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).

Приклад А192

3-([4-([1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропіл]аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно)пропанова кислота



(1)-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-он

До розчину 5-фтор-3-метил-1-бензофурану (2,0 г), синтезованого в Прикладі А67(2), і ізобутирилхлориду (1,56 г) в нітродметані (40 мл) додавали хлорид алюмінію (безводний) (2,66 г) при 0 °С, суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г і при кімнатній температурі протягом 12 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 90:10, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,933 г, 66%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,24 (д, J=7,2 Гц, 6 Н), 2,57 (с, 3 Н), 3,44 - 3,65 (м, 1 Н), 7,11 - 7,33 (м, 2 Н), 7,41 - 7,50 (м, 1 Н)

(2)-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-ол

1-(5-Фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-он (11,66 г), синтезований вище, розчиняли в метанол (4 мл)-тетрагідрофуран (20 мл) і до розчину додавали при 0 °С тетрагідроборат натрію (90%) (446 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар

промивали насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,193 г, 100%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,82 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,99 - 2,06 (м, 1 Н), 2,15 - 2,27 (м, 4 Н), 4,43 - 4,52 (м, 1 Н), 6,91 - 7,01 (м, 1 Н), 7,11 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1 Н), 7,33 (дд, 1 Н).

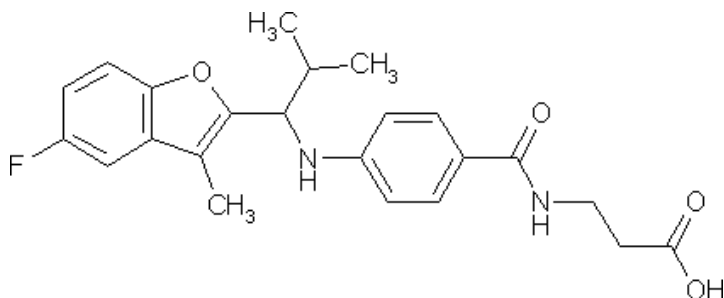
(3)-{[(4-{[1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропіл]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

До розчину 1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-олу (1,128 г) одержаного вище в тетрагідрофурані (10 мл) при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,45 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До реакційної суміші додавали водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували одержуючи неочищений 2-(1-хлор-2-метилпропіл)-5-фтор-3-метил-1-бензофуран (1,10 г). До одержаного 2-(1-хлор-2-метилпропіл)-5-фтор-3-метил-1-бензофурану (500 мг) додавали етил 3-{[(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (546 мг), одержаний в Прикладі 2 (2), йодид натрію (623 мг), карбонат натрію (441 мг) і N,N-диметилформамід (5 мл) і суміш перемішували при 80 °С протягом 13 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 50:50, о/о) одержуючи жовту аморфну сполуку (287 мг). Одержану аморфну сполуку (280 мг) розчиняли в етанолі (2,4 мл) і тетрагідрофурані (2,4 мл) і до розчину додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,2 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, додавали воду (4 мл), суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (1,2 мл) при охолодженні льодом і суміш перемішували протягом 1,5 г. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (231 мг, 23%), як жовту аморфну речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (д, 3 Н), 1,13 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 2,18 - 2,30 (м, 4 Н), 2,66 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,03 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=6,6 Гц, 2 Н), 4,33 (д, J=7,5 Гц, 1 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,93 (тд, J=9,0, 2,6 Гц, 1 Н), 7,07 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1 Н), 7,22 - 7,32 (м, 3 Н).

Приклад A193

3-{[(4-{[1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропіл]аміно}феніл)карбоніл]аміно}пропанова кислота



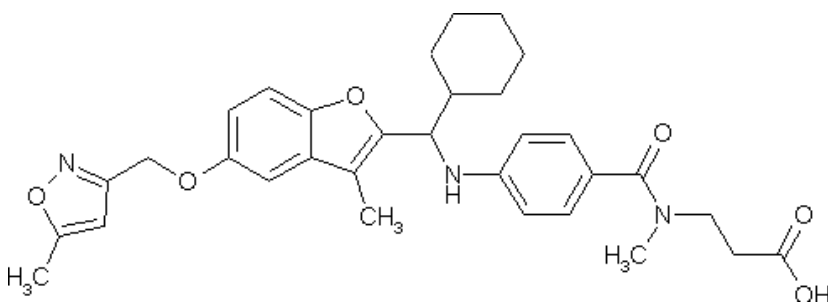
До розчину 1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-олу (1,128 г), одержаного в Прикладі A192(2), в тетрагідрофурані (10 мл) при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,45 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До реакційної суміші додавали водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували одержуючи неочищений 2-(1-хлор-2-метилпропіл)-5-фтор-3-метил-1-бензофуран (1,10 г). До одержаного 2-(1-хлор-2-метилпропіл)-5-фтор-3-метил-1-бензофурану (485 мг) додавали етил 3-{[(4-амінофеніл)карбоніл]аміно}пропаноат (500 мг), одержаний в Прикладі 1(2), йодид натрію (599 мг), карбонат натрію (424 мг) і N,N-диметилформамід (5 мл) і суміш перемішували при 80 °С протягом 13 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолом і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 50:50, о/о) одержуючи безбарвну аморфну речовину (123 мг). Одержану аморфну сполуку (123 мг) розчиняли в етанолі (2,0 мл) і тетрагідрофурані (2,0

мл), до розчину додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали воду (4 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (1,0 мл) при охолодженні льодом і суміш перемішували протягом 20 хв. Одержаний осад збирали  
 5 фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (97 мг, 11%), як жовту аморфну речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.ч. 0,91 (д, 3 Н), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 2,18 - 2,29 (м, 4 Н), 2,64 (т, J=5,7 Гц, 2 Н), 3,65 (к, J=6,0 Гц, 2 Н), 4,35 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 3 Н), 6,92 (тд, J=9,0, 2,6 Гц, 1 Н), 7,06 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1 Н), 7,23 - 7,30 (м, 1 Н), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 2 Н).  
 10 Н).

#### Приклад А194

3-[(4-[(циклогексил{3-метил-5-[(5-метилізоксазол-3-іл)метокси]-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно]феніл]карбоніл)(метил)аміно]пропанова кислота



(1)[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метанол

[5-(Бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метанол (23,4 г), синтезований в Прикладі А82(2), розчиняли в метанол (40 мл)-тетрагідрофуран (400 мл) і до розчину додавали  
 20 при 0 °С тетрагідроборат натрію (90%)(5,64 г). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували одержуючи вказану в заголовку сполуку (25,17 г, 100%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,88 - 1,40 (м, 7 Н), 1,61 - 1,70 (м, 2 Н), 1,75 - 1,92 (м, 2 Н), 1,95 - 1,99 (м, 1 Н), 2,18 (с, 3 Н), 4,45 - 4,54 (м, 1 Н), 5,10 (с, 2 Н), 6,94 (дд, J=9,0, 2,6 Гц, 1 Н), 7,00 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 7,28 - 7,49 (м, 6 Н).

(2)5-(бензилокси)-2-[хлор(циклогексил)метил]-3-метил-1-бензофуран

До розчину [5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метанолу (25,17 г), синтезованого вище, в тетрагідрофурані (250 мл) при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (9,44 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. До реакційної суміші додавали охолоджений 0 °С водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували одержуючи вказану  
 35 в заголовку сполуку (25,39 г, 96%), як жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,87 - 1,52 (м, 6 Н), 1,58 - 1,71 (м, 4 Н), 2,19 (с, 3 Н), 2,29 - 2,38 (м, 1 Н), 4,80 (д, 1 Н), 5,10 (с, 2 Н), 6,94 - 7,02 (м, 2 Н), 7,32 - 7,56 (м, 6 Н).

(3) етил 3-[(4-[(5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил)аміно]феніл]карбоніл)(метил)аміно]пропаноат

До 5-(бензилокси)-2-[хлор(циклогексил)метил]-3-метил-1-бензофурану (8,48 г) одержаного вище додавали етил 3-[(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно]пропаноат (12,5 г), одержаний в Прикладі 2(2), йодид натрію (7,62 г), карбонат натрію (5,39 мг) і N,N-диметилацетамід (125 мл) і суміш перемішували при 60 °С протягом 14 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 50:50, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (14,20 г, 72%), як жовту аморфну речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,88 - 1,26 (м, 5 Н), 1,50 - 2,09 (м, 7 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,56 - 2,73 (м, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,06 - 4,18 (м, 2 Н), 4,32 - 4,42 (м, 2 Н), 4,32 - 4,39 (м, 2 Н), 5,08 (с, 2 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,86 - 6,92 (м, 1 Н), 6,97 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 7,17 - 7,53 (м, 8 Н).

(4) етил 3-[[[4-[[циклогексил(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

Етил 3-[[[4-[[5-(бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (10,11 г) одержаний вище розчиняли в етанолі (200 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали 10% паладій-вугілля (що містить воду)(1,0 г). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм) при кімнатній температурі протягом 24 г і каталізатор відфільтровували. Фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,98 г, 100%), як коричневу аморфну сполуку.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,16 (м, 3 H), 1,22 - 1,27 (м, 5 H), 1,52 (д, J=12,5 Гц, 1 H), 1,65 - 1,95 (м, 4 H), 2,08 - 2,13 (м, 1 H), 2,15 (с, 3 H), 2,62 (т, J=6,8 Гц, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,72 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 4,05 - 4,17 (м, 2 H), 4,30 - 4,38 (м, 2 H), 5,58 (с, 1 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,70 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1 H), 6,80 (д, J=2,7 Гц, 1 H), 7,17 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,22 (д, J=8,3 Гц, 2 H).

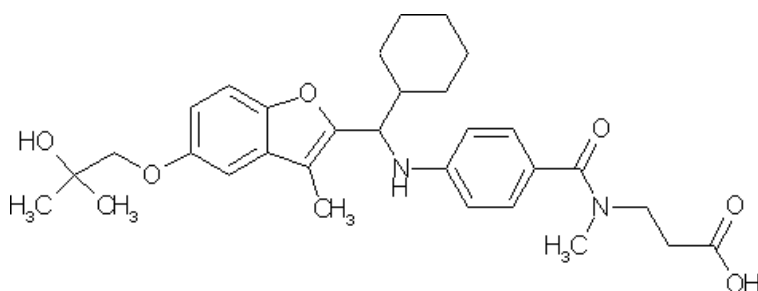
(5)3-[[[4-[[циклогексил{3-метил-5-[(5-метилізоксазол-3-іл)метокси]-1-бензофуран-2-іл]метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

Розчин етил 3-[[[4-[[циклогексил(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (300 мг) одержаного вище, (5-метилізоксазол-3-іл)метанолу (83 мг) і трибутилфосфіну (308 мг) в тетрагідрофурані (30 мл) охолоджували до 0 °С на бані з льодом і до розчину додавали 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (308 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 г. До суміші ще додавали (5-метилізоксазол-3-іл)метанол (83 мг), трибутилфосфін (154 мг) і 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (154 мг) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 г. До реакційної суміші додавали гексан (60 мл). Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 50:50, о/о) одержуючи безбарвну аморфну речовину (105 мг). Одержану безбарвну аморфну форму сполуки (105 мг) розчиняли в етанолі (0,5 мл) і тетрагідрофурані (0,5 мл), до розчину додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,36 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали воду (2 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (0,36 мл) при охолодженні льодом. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (72 мг, 21%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,01 - 1,25 (м, 5 H), 1,42 - 1,83 (м, 6 H), 2,07 (ш с, 1 H), 2,21 (с, 3 H), 2,41 (с, 3 H), 2,61 - 2,69 (м, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,68 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 4,35 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 5,13 (с, 2 H), 6,11 (с, 1 H), 6,55 (д, J=8,3 Гц, 2 H), 6,87 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1 H), 6,97 (д, J=2,6 Гц, 1 H), 7,19 - 7,26 (м, 3 H).

Приклад A195

3-[[[4-[[циклогексил[5-(2-гідрокси-2-метилпропокс)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



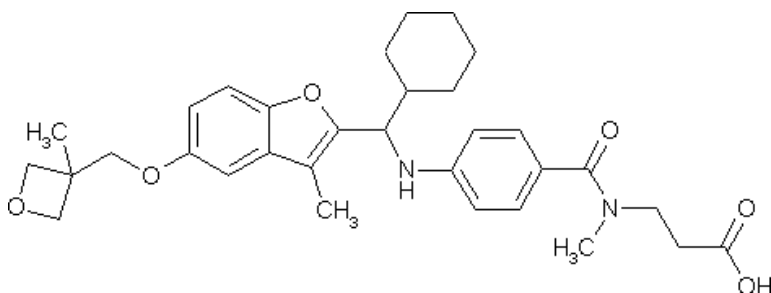
Розчин етил 3-[[[4-[[циклогексил(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (300 мг), одержаного в Прикладі A194(4), ізобутиленоксиду (439 мг), карбонату калію (422 мг) і йодиду натрію (457 мг) в N,N-диметилформаміді (6 мл) перемішували при 80 °С протягом 9 г. До суміші додавали ще ізобутиленоксид (2,0 г) і суміш перемішували при 120 °С протягом 14 г. До суміші додавали ще ізобутиленоксид (2,0 г) і суміш перемішували при 120 °С протягом 5 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсоллом і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 50:50, о/о) одержуючи безбарвне масло (103 мг). Одержане безбарвне масло (103 мг) розчиняли в етанолі (0,5 мл) і тетрагідрофурані (0,5 мл), до розчину додавали 1N водний розчин

гідроксиду натрію (0,36 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали воду (4 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (0,36 мл) при охолодженні льодом. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (88 мг, 26%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 - 1,27 (м, 6 Н), 1,35 (с, 6 Н), 1,47 - 1,91 (м, 5 Н), 2,04 - 2,13 (м, 1 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,62 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,67 (т, J=6,6 Гц, 2 Н), 3,82 (с, 2 Н), 4,35 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 6,55 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 6,84 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1 Н), 6,90 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 7,22 (д, J=9,8 Гц, 2 Н), 7,26 - 7,28 (м, 1 Н).

Приклад А196

3-[(4-[(циклогексил{3-метил-5-[(3-метилоксетан-3-іл)метокси]-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно]феніл)карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

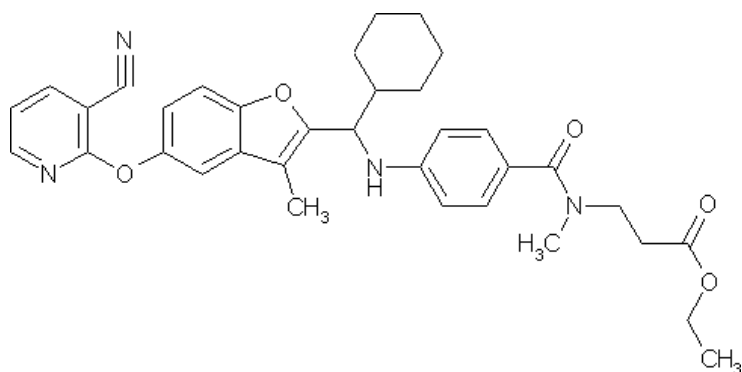


Розчин етил 3-[(4-[(циклогексил(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно]феніл)карбоніл](метил)аміно]пропаноату (300 мг), одержаного в Прикладі А194(4), (3-метилоксетан-3-іл)метанолу (75 мг) і трибутилфосфіну (308 мг) в тетрагідрофурані (30 мл) охолоджували до 0 °С на бані з льодом і до розчину додавали 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперидин (308 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. До реакційної суміші додавали гексан (60 мл). Нерозчинний матеріал відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (NH силікагель, гексан-етилацетат 100:0 - 50:50, о/о), і потім препаративною ВЕРХ" пристрій: Gilson Inc., система препаративної ВЕРХ; колонка: Develosil ODS-UG-10, S-5 мкм, 50 × 100 мм; розчинник: РОЗЧИН А; 0,1% трифтороцтова кислота-вода, РОЗЧИН В; 0,1% трифтороцтова кислота-ацетонітрил, (РОЗЧИН А : РОЗЧИН В=95:5 - 0:100); швидкість потоку: 150 мл/хв; спосіб детектування: УФ 220 нм". Відібрані фракції концентрували і ацетонітрил упарювали. До водного шару додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (0 °С) і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували одержуючи безбарвне масло (100 мг). Одержане безбарвне масло (100 мг) розчиняли в етанолі (0,5 мл) і тетрагідрофурані (0,5 мл), до розчину додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,34 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали воду (4 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (0,34 мл) при охолодженні льодом і перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (73 мг, 22%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 - 1,33 (м, 5 Н), 1,45 (с, 3 Н), 1,52 - 1,95 (м, 5 Н), 2,09 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,55 - 2,74 (м, 2 Н), 3,03 (с, 3 Н), 3,65 - 3,76 (м, 3 Н), 4,05 (с, 2 Н), 4,36 (д, J=7,9 Гц, 1 Н), 4,47 (д, J=6,0 Гц, 2 Н), 4,64 (д, J=5,7 Гц, 2 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,80 - 6,89 (м, 1 Н), 6,92 (д, J=2,6 Гц, 1 Н), 7,14 - 7,32 (м, 3 Н).

Приклад А197

етил 3-[(4-[(5-[(3-ціанопіридин-2-іл)окси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил)аміно]феніл)карбоніл](метил)аміно]пропаноат

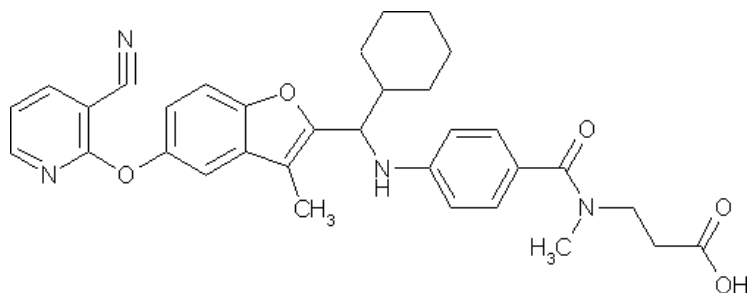


Розчин етил 3-[[[4-[[циклогексил(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноату (300 мг), одержаного в Прикладі A194(4), 2-хлор-3-ціанопіридину (126 мг) і карбонату калію (125 мг) в N,N-диметилформаміді (3 мл) перемішували при 80 °С протягом 2,5 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 50:50, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (250 мг, 69%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,99 - 1,31 (м, 6 Н), 1,48 - 1,96 (м, 6 Н), 2,06 - 2,14 (м, 2 Н), 2,23 (с, 3 Н), 2,62 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,02 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,12 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,31 - 4,44 (м, 2 Н), 6,56 (д, J=8,3 Гц, 2 Н), 6,98 - 7,11 (м, 2 Н), 7,19 - 7,25 (м, 3 Н), 7,40 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 8,00 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1 Н), 8,29 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 1 Н).

Приклад A198

3-[[[4-[[5-[(3-ціанопіридин-2-іл)окси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

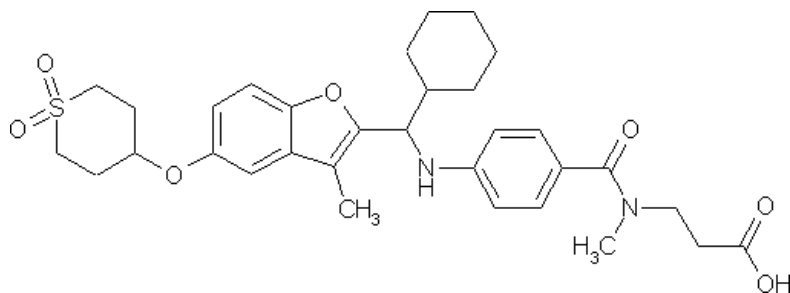


Етил 3-[[[4-[[5-[(3-ціанопіридин-2-іл)окси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (234 мг), одержаний в Прикладі A197 розчиняли в етанолі (1,5 мл) і тетрагідрофуранці (1,5 мл), до розчину додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,78 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник упарювали при пониженому тиску, додавали воду (4 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (0,78 мл) при охолодженні льодом. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили. Одержаний залишок очищали препаративною ВЕРХ "пристрій: Gilson Inc., система препаративної ВЕРХ; колонка: Develosil ODS-UG-10, S-5 мкм, 50 × 100 мм; розчинник: РОЗЧИН А; 0,1% трифтороцтова кислота-вода, РОЗЧИН В; 0,1% трифтороцтова кислота-ацетонітрил, (РОЗЧИН А:РОЗЧИН В=95:5 - 0:100); швидкість потоку: 150 мл/хв; спосіб детектування: UV 220 нм". До відібраних фракції додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували одержуючи вказану в заголовку сполуку (73 мг, 33%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,12 (ш с, 4 Н), 1,42 - 1,91 (м, 6 Н), 2,04 (с, 3 Н), 2,20 (с, 3 Н), 2,39 - 2,63 (м, 1 Н), 2,89 - 3,03 (м, 3 Н), 3,58 (м, 2 Н), 4,37 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 6,54 (д, J=8,3 Гц, 2 Н), 6,94 - 7,10 (м, 2 Н), 7,17 - 7,24 (м, 3 Н), 7,37 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 7,99 (дд, J=7,6, 1,9 Гц, 1 Н), 8,28 (д, J=3,4 Гц, 1 Н).

## Приклад А199

3-[[4-[(циклогексил{5-[(1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)окси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



5

## (1)1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл 4-метилбензолсульфонат

До розчину тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл 4-метилбензолсульфонату (3,0 г) в оцтовій кислоті (9 мл) додавали 30% пероксид водню (3 мл) і суміш перемішували при 50 °С протягом 3,5 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, до суміші додавали воду (30 мл) і суміш перемішували при 0 °С протягом 5 хв. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали водою одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,84 г, 85%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,26 - 2,36 (м, 4 Н), 2,47 (с, 3 Н), 2,84 - 3,00 (м, 2 Н), 3,10 - 3,43 (м, 2 Н), 4,74 - 4,86 (м, 1 Н), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 2 Н), 7,81 (д, J=8,3 Гц, 2 Н).

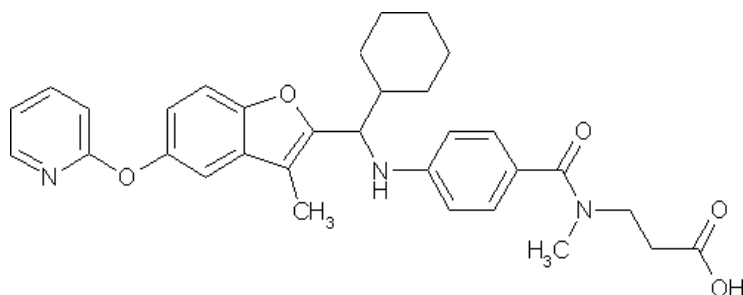
(2)3-[[4-[(циклогексил{5-[(1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)окси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

Розчин етил 3-[[4-[(циклогексил{5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноату (400 мг), одержаного в Прикладі А194(4), 1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл 4-метилбензолсульфонату (593 мг), синтезованого вище, і трифосфату калію (223 мг) в N,N-диметилформаміді (4 мл) перемішували при 100 °С протягом 14 г. До суміші давали ще 1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл 4-метилбензолсульфонат (593 мг) і трифосфат калію (112 мг) і суміш перемішували при 100 °С протягом 2 г і потім при 120 °С протягом 3 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 34:66, о/о) одержуючи безбарвну аморфну речовину (200 мг). Безбарвну аморфну форму (200 мг) розчиняли в етанолі (1,5 мл) і тетрагідрофурані (1,5 мл), до розчину додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,64 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали воду (4 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (0,64 мл) при охолодженні льодом і перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (136 мг, 29%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,99 - 2,00 (м, 8 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,31 - 2,73 (м, 10 Н), 2,86 - 2,99 (м, 1 Н), 3,03 (с, 3 Н), 3,36 - 3,53 (м, 2 Н), 3,65 - 3,76 (м, 2 Н), 4,36 (д, J=8,3 Гц, 1 Н), 4,54 - 4,82 (м, 3 Н), 6,55 (д, J=8,3 Гц, 2 Н), 6,78 - 6,87 (м, 1 Н), 6,93 (д, J=2,6 Гц, 1 Н), 7,17 - 7,30 (м, 3 Н).

## Приклад А200

3-[[4-[(циклогексил{3-метил-5-(піридин-2-ілокси)-1-бензофуран-2-іл}метил)аміно]феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

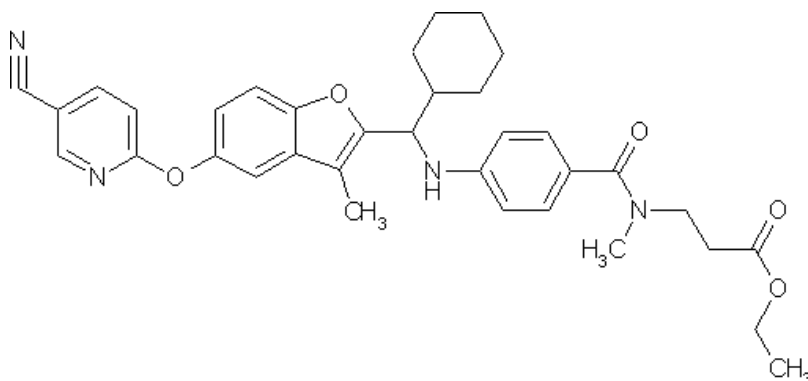


Розчин етил 3-[[4-[[циклогексил(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат (300 мг), одержаний в Прикладі A194(4), 2-фторпіридин (88 мг) і карбонат калію (126 мг) в N,N-диметилформаміді (3 мл) перемішували при 80 °С протягом 8 г, потім при кімнатній температурі протягом 48 г. До суміші додавали 2-фторпіридин (88 мг) і суміш перемішували при 120 °С протягом 4 г. До суміші додавали 2-фторпіридин (352 мг) і суміш перемішували при 120 °С протягом 10 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 50:50, о/о) одержуючи безбарвне масло (35 мг). Одержане масло (35 мг) розчиняли в тетрагідрофурані (0,5 мл), до розчину додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,12 мл) і суміш перемішували при 50 °С протягом 1 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали воду (4 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (0,12 мл) при охолодженні льодом і перемішували при 0 °С протягом 20 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (22 мг, 7%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,86 - 1,42 (м, 6 H), 1,51 - 1,96 (м, 5 H), 2,13 (ш с, 1 H), 2,19 (с, 3 H), 2,36 - 2,69 (м, 2 H), 3,01 (с, 3 H), 3,54 (ш с, 2 H), 4,39 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,58 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,88 - 7,05 (м, 3 H), 7,12 - 7,24 (м, 3 H), 7,33 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,65 - 7,74 (м, 1 H), 8,09 - 8,20 (м, 1 H).

Приклад A201

Етил 3-[[4-[[5-[(5-ціанопіридин-2-іл)окси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат

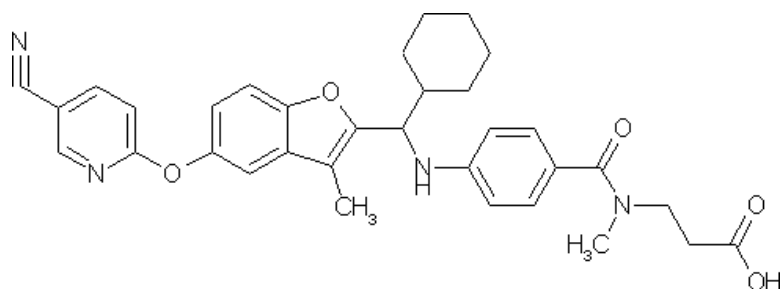


Розчин етил 3-[[4-[[циклогексил(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноату (400 мг), одержаного в Прикладі A194(4), 2-хлор-5-ціанопіридину (167 мг) і карбонату калію (168 мг) в N,N-диметилформаміді (4 мл) перемішували при 80 °С протягом 14 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 50:50, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (340 мг, 70%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,01 - 1,30 (м, 8 H), 1,55 - 1,96 (м, 5 H), 2,09 - 2,15 (м, 1 H), 2,22 (с, 3 H), 2,62 (т, J=6,8 Гц, 2 H), 3,03 (с, 3 H), 3,71 (т, J=7,0 Гц, 2 H), 4,04 - 4,18 (м, 2 H), 4,27 - 4,48 (м, 2 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,90 - 7,07 (м, 2 H), 7,17 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 7,22 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 7,40 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,90 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1 H), 8,46 (д, J=2,3 Гц, 1 H).

Приклад A202

3-[[4-[[5-[(5-ціанопіридин-2-іл)окси]-3-метил-1-бензофуран-2-іл](циклогексил)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

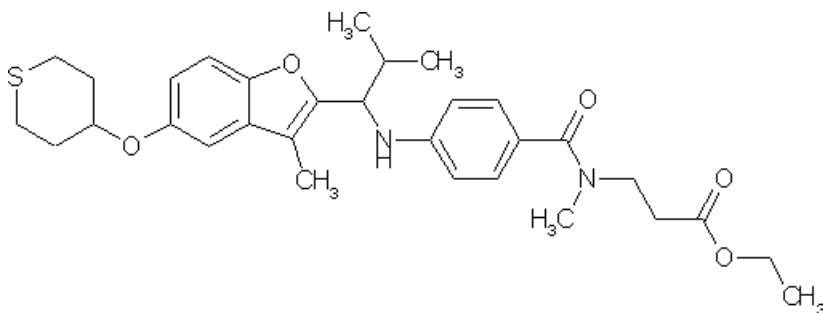


Етил 3-((4-((5-((5-ціанопіридин-2-іл)окси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл)(циклогексил)метил)аміно)феніл)карбоніл(метил)аміно)пропаноат (300 мг), одержаний в Прикладі A201 розчиняли в тетрагідрофурані (4,0 мл), до розчину додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,1 мл) і суміш перемішували при 50 °С протягом 1 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали воду (4 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (1,1 мл) при охолодженні льодом і перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (271 мг, 87%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,36 (м, 5 H), 1,52 - 2,11 (м, 7 H), 2,22 (с, 3 H), 2,61 (ш с, 2 H), 3,03 (с, 3 H), 3,66 (ш с, 2 H), 4,39 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,91 - 7,08 (м, 2 H), 7,12 - 7,25 (м, 3 H), 7,39 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,90 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1 H), 8,45 (д, J=2,3 Гц, 1 H).

Приклад A203

етил 3-(метил[4-((2-метил-1-[3-метил-5-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]пропіл)аміно)феніл]карбоніл)аміно)пропаноат



(1)1-(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-он 1-[5-(Бензилокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-он (4,0 г), синтезований в Прикладі A85(1) розчиняли в етанолі (80 мл) і до розчину при кімнатній температурі додавали комплекс паладій вугілля-етилендіамін (400 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню (1 атм) при кімнатній температурі протягом 9,5 г. Каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,82 г, 100%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,24 (д, J=6,8 Гц, 6 H), 2,55 (с, 3 H), 3,48 - 3,63 (м, 1 H), 6,95 - 7,08 (м, 2 H), 7,32 - 7,40 (м, 1 H).

(2)2-метил-1-[3-метил-5-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]пропан-1-он Розчин 1-(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-ону (1,0 г), синтезованого вище, тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл 4-метилбензолсульфонату (2,99 г) і трифосфату калію (1,26 г) в N,N-диметилформаміді (10 мл) перемішували при 80 °С протягом 3 г і потім при 100 °С протягом 14 г. До суміші додавали тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл 4-метилбензолсульфонат (2,99 г) і суміш перемішували при 100 °С протягом 20 хв. До суміші додавали трифосфат калію (600 мг) і суміш перемішували при 100 °С протягом 2 г і потім при 120 °С протягом 3 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 90:10, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (886 мг, 61%) як оранжеве масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,23 (д, J=6,8 Гц, 5 H), 1,82 - 2,29 (м, 4 H), 2,49 - 2,68 (м, 6 H), 2,88 - 3,00 (м, 2 H), 3,38 - 3,71 (м, 1 H), 4,25 - 4,50 (м, 1 H), 6,99 - 7,16 (м, 2 H), 7,40 (д, J=9,5 Гц, 1 H).

(3)2-метил-1-[3-метил-5-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]пропан-1-ол

2-Метил-1-[3-метил-5-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]пропан-1-он (849 мг), синтезований вище, розчиняли в метанол (3 мл)-тетрагідрофуран (15 мл) і до розчину додавали при 0 °С тетрагідроборат натрію (90%)(202 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом.

Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 85:15, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (621 мг, 73%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,82 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,12 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,92 - 2,13 (м, 2 Н), 2,16 - 2,27 (м, 6 Н), 2,48 - 2,70 (м, 2 Н), 2,89 - 3,01 (м, 2 Н), 4,28 - 4,37 (м, 1 Н), 4,46 (дд, J=8,3, 6,0 Гц, 1 Н), 6,87 (дд, 1 Н), 6,96 (д, J=2,6 Гц, 1 Н), 7,30 (д, J=8,7 Гц, 1 Н).

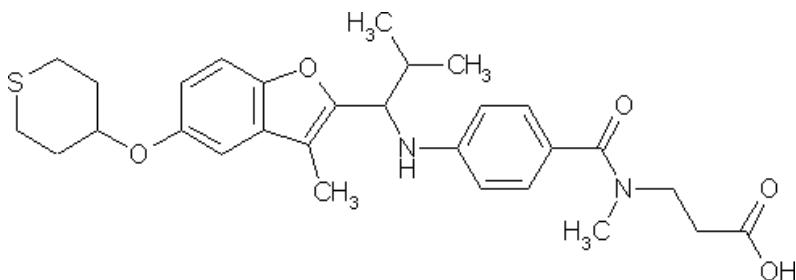
(4) етил 3-(метил[4-({2-метил-1-[3-метил-5-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]пропіл}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропаноат

До розчину 2-метил-1-[3-метил-5-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]пропан-1-олу (621 мг) одержаного вище в тетрагідрофурані (5 мл) додавали тіонілхлорид (0,17 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До реакційної суміші додавали водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували одержуючи безбарвне масло (648 мг). До одержаного безбарвного масла (648 мг) додавали етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)амінопропаноат (509 мг), одержаний в Прикладі 2 (2), йодид натрію (581 мг), карбонат натрію (411 мг) і N,N-диметилацетамід (5 мл) і суміш перемішували при 80 °С протягом 19 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 50:50, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (495 мг, 46%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,92 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,21 - 1,30 (м, 3 Н), 1,95 - 2,09 (м, 2 Н), 2,13 - 2,27 (м, 6 Н), 2,49 - 2,67 (м, 4 Н), 2,87 - 2,96 (м, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,07 - 4,16 (м, 2 Н), 4,26 - 4,36 (м, 3 Н), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,83 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1 Н), 6,91 (д, J=2,6 Гц, 1 Н), 7,16 - 7,25 (м, 3 Н).

Приклад A204

3-(метил[4-({2-метил-1-[3-метил-5-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]пропіл}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропанова кислота

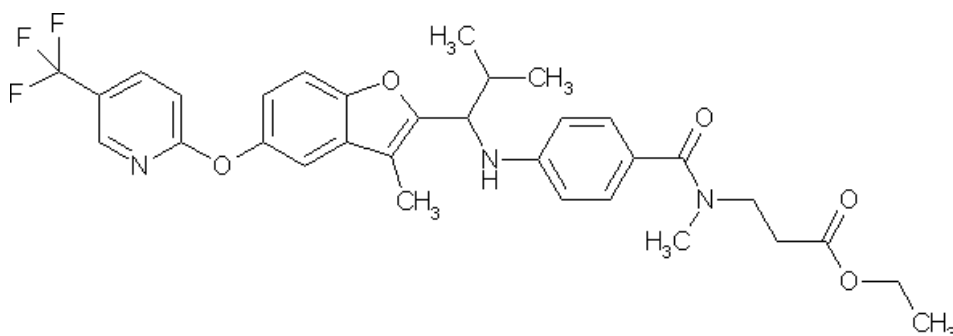


Етил 3-(метил[4-({2-метил-1-[3-метил-5-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]пропіл}аміно)феніл]карбоніл}аміно)пропаноат (485 мг), синтезований в Прикладі A203 розчиняли в етанолі (2,0 мл) і тетрагідрофурані (2,0 мл), до розчину додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,96 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали воду (4 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (1,96 мл) при охолодженні льодом, перемішували 30 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (421 мг, 91%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,96 - 2,07 (м, 2 Н), 2,15 - 2,28 (м, 6 Н), 2,48 - 2,71 (м, 5 Н), 3,02 (с, 3 Н), 3,62 - 3,75 (м, 2 Н), 4,21 - 4,35 (м, 2 Н), 4,55 - 4,73 (м, 2 Н), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,83 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1 Н), 6,91 (д, J=2,7 Гц, 1 Н), 7,20 - 7,26 (м, 3 Н).

Приклад A205

етил 3-{метил[4-({2-метил-1-(3-метил-5-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]окси)-1-бензофуран-2-іл]пропіл}аміно)феніл]карбоніл}аміно}пропаноат



(1)2-метил-1-(3-метил-5-[[5-(трифторметил)піридин-2-іл]окси]-1-бензофуран-2-іл)пропан-1-он

5 Розчин 1-(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-ону (900 мг), синтезованого в Прикладі A203(1), 2-хлор-5-(трифторметил)піридину (898 мг) і карбонату калію (854 мг) в N,N-диметилформаміді (5 мл) перемішували при 120 °С протягом 1 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат 10 концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 90:10, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,23 г, 82%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,25 (д, J=6,8 Гц, 6 H), 2,58 (с, 3 H), 3,47 - 3,71 (м, 1 H), 7,06 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,21 - 7,29 (м, 1 H), 7,42 (д, J=2,6 Гц, 1 H), 7,55 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,92 (дд, J=8,7, 1,9 Гц, 1 H), 8,43 (с, 1 H).

(2)-метил-1-(3-метил-5-[[5-(трифторметил)піридин-2-іл]окси]-1-бензофуран-2-іл)пропан-1-ол

2-Метил-1-(3-метил-5-[[5-(трифторметил)піридин-2-іл]окси]-1-бензофуран-2-іл)пропан-1-он (1,22 г), синтезований вище, розчиняли в метанол (40 мл)-тетрагідрофуран (4 мл) і до розчину додавали при 0 °С тетрагідроборат натрію (90%) (253 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,22 г, 100%), як безбарвне масло.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,85 (д, 3 H), 1,13 (д, J=6,4 Гц, 3 H), 1,98 - 2,04 (м, 1 H), 2,15 - 2,30 (м, 4 H), 4,50 (дд, J=7,9, 3,8 Гц, 1 H), 6,94 - 7,09 (м, 2 H), 7,24 (д, J=2,3 Гц, 1 H), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 7,89 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1 H), 8,45 (с, 1 H).

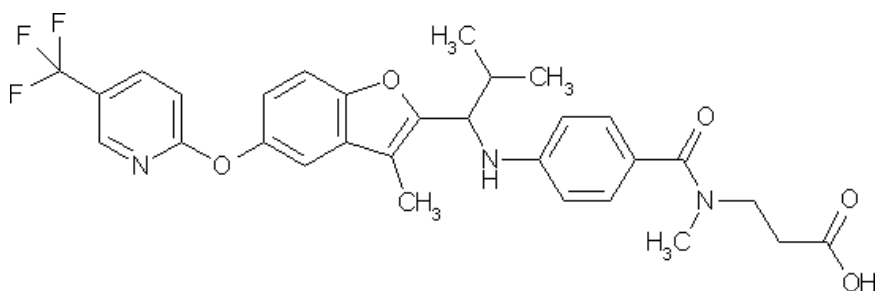
(3) етил 3-{метил[(4-{[2-метил-1-(3-метил-5-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}-1-бензофуран-2-іл)пропіл]аміно}феніл)карбоніл]аміно}пропаноат

До розчину 2-метил-1-(3-метил-5-([5-(трифторметил)піридин-2-іл]окси)-1-бензофуран-2-іл)пропан-1-олу (776 мг) одержаного вище в тетрагідрофурані (5 мл) при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,19 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. До реакційної суміші додавали водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. До одержаного залишку додавали етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)амінопропаноат (557 мг), одержаний в Прикладі 2 (2), йодид натрію (636 мг), карбонат натрію (449 мг) і N,N-диметилацетамід (5 мл) і суміш перемішували при 80 °C протягом 14 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 50:50, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (436 мг, 34%), як жовту аморфну речовину.

45 Н ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,21 - 1,29 (м, 3 Н), 1,60 (с, 3 Н), 2,20 - 2,31 (м, 4 Н), 2,62 (т, J=6,8 Гц, 2 Н), 3,72 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,12 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,34 (д, 2 Н), 6,58 (д, 2 Н), 6,99 (тд, J=5,8, 3,0 Гц, 2 Н), 7,15 - 7,25 (м, 3 Н), 7,39 (д, J=9,0 Гц, 1 Н), 7,88 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1 Н), 8,43 (д, J=2,6 Гц, 1 Н).

### Приклад A206

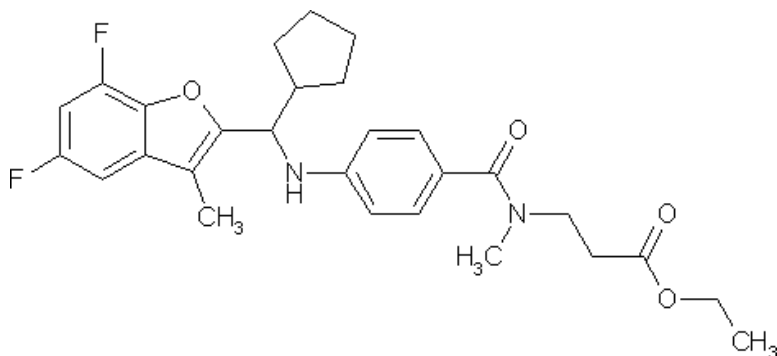
3-[[метил-[[4-[[2-метил-1-(3-метил-5-[[5-(трифторметил)піридин-2-іл]окси]-1-бензофуран-2-іл]пропіл]аміно}феніл]карбоніл]аміно]пропанова кислота



Етил 3-{метил[(4-{[2-метил-1-(3-метил-5-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]окси}-1-бензофуран-2-іл)пропіл]аміно}феніл)карбоніл]аміно}пропаноат (425 мг), синтезований в Прикладі А205 розчиняли в тетрагідрофурані (4,0 мл), до розчину додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,4 мл) і суміш перемішували при 50 °С протягом 1,5 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали воду (4 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (1,4 мл) при охолодженні льодом і перемішували 20 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (378 мг, 94%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 1,14 (д, J=6,4 Гц, 3 H), 2,16 - 2,30 (м, 4 H), 2,52 (ш с, 2 H), 2,99 (с, 3 H), 3,62 (ш с, 2 H), 4,34 (д, J=7,5 Гц, 1 H), 6,57 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,89 - 7,05 (м, 2 H), 7,14 - 7,25 (м, 3 H), 7,37 (д, J=9,0 Гц, 1 H), 7,89 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1 H), 8,42 (с, 1 H).

Приклад А207  
етил 3-[[[4-{[циклопентил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат



(1)(2-ацетил-4,6-дифторфенокси)оцтова кислота

Розчин 3',5'-дифтор-2'-гідроксиацетофенону (5,0 г), метилбромацетату (4,89 г) і карбонату калію (6,01 г) в N,N-диметилформаміді (50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 г. Нерозчинний матеріал відфільтровували, до фільтрату додавали 1N хлорводневу кислоту і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи коричневе масло. До одержаного масла додавали тетрагідрофуран (60 мл), етанол (60 мл) і 1N водний розчин гідроксиду натрію (60 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник концентрували при пониженому тиску, додавали 1N хлорводневу кислоту (60 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,67 г, 100%), як блідо-жовту тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,67 (с, 3 H), 4,81 (с, 2 H), 7,01 - 7,12 (м, 1 H), 7,20 - 7,26 (м, 1 H), 9,19 (ш с, 1 H).

(2)5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран

Суміш (2-ацетил-4,6-дифторфенокси)оцтової кислоти (6,60 г) одержаної вище, ацетату натрію (11,76 г) і оцтового ангідриду (40 мл) перемішували при 110 °С протягом 8 г. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, до суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, насиченим розсолем і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (NH силікагель, гексан) одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,42 г, 50%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 2,21 (с, 3 H), 6,70 - 6,90 (м, 1 H), 6,97 (дд, J=8,0, 2,3 Гц, 1 H), 7,46 (с, 1 H).

(3)циклопентил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанон

До розчину 5,7-дифтор-3-метил-1-бензофурану (1,0 г), синтезованого вище, і цикlopentanкарбонілхлориду (867 мг) в нітروметані (20 мл) додавали хлорид алюмінію (безводний) (1,19 г) при 0 °C і суміш перемішували протягом 2 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 95:5, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,25 г, 80%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,62 - 2,16 (м, 8 H), 2,57 (с, 3 H), 3,66 - 3,85 (м, 1 H), 6,90 - 7,05 (м, 1 H), 7,10 (дд, J=7,3, 2,8 Гц, 1 H).

(4)циклопентил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанол

Циклопентил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанон (1,24 г), синтезований вище, розчиняли в метанол (4 мл)-тетрагідрофуран (20 мл) і до розчину додавали при 0 °C тетрагідроборат натрію (90%)(355 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,18 г, 100%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,04 - 1,22 (м, 1 H), 1,43 - 1,75 (м, 6 H), 1,93 - 2,03 (м, 2 H), 2,22 (с, 3 H), 2,40 - 2,63 (м, 1 H), 4,56 (дд, J=9,0, 6,4 Гц, 1 H), 6,72 - 6,85 (м, 1 H), 6,87 - 6,95 (м, 1 H).

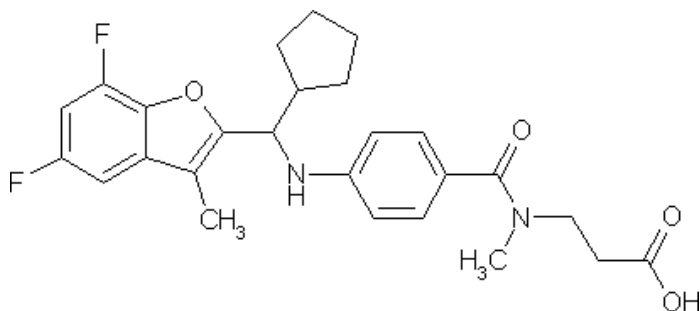
(5) етил 3-{{(4-[[циклопентил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат

До розчину циклопентил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метанолу (1,1 г) одержаного вище в тетрагідрофурані (10 мл) додавали тіонілхлорид (0,46 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До суміші додавали ще тіонілхлорид (0,46 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. До одержаного залишку додавали етил 3-{{(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (1,09 г), одержаний в Прикладі 2 (2), йодид натрію (1,24 г), карбонат натрію (875 мг) і N,N-диметилацетамід (10 мл) і суміш перемішували при 80 °C протягом 2 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 50:50, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (252 мг, 12%), як жовту аморфну речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,24 (дт, J=9,4, 7,1 Гц, 3 H), 1,46 - 1,79 (м, 7 H), 1,91 - 2,02 (м, 1 H), 2,25 (с, 3 H), 2,42 - 2,67 (м, 3 H), 3,01 (с, 3 H), 3,70 (т, J=7,2 Гц, 2 H), 4,04 - 4,16 (м, 2 H), 4,31 - 4,41 (м, 2 H), 6,56 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,68 - 6,79 (м, 1 H), 6,88 (дд, J=8,0, 2,3 Гц, 1 H), 7,22 (д, J=8,3 Гц, 2 H).

Приклад A208

3-{{(4-[[циклопентил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



Етил 3-{{(4-[[циклопентил(5,7-дифтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (240 мг), синтезований в Прикладі A207 розчиняли в етанол (1,0 мл)-тетрагідрофуран (1,0 мл), до розчину додавали 1N водний розчин

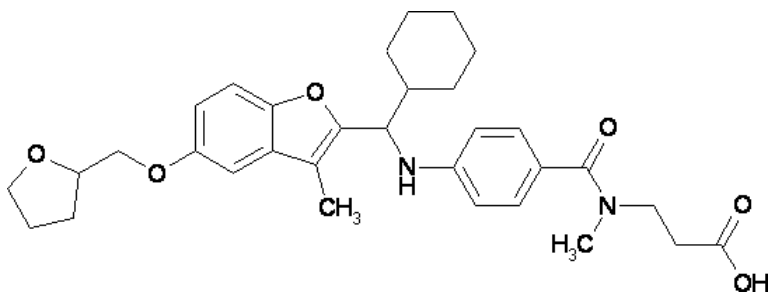
гідроксиду натрію (0,96 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Розчинник упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали воду (4 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (0,96 мл) при охолодженні льодом і перемішували 15 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку

5 сполуку (185 мг, 82%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,16 - 1,39 (м, 1 H), 1,43 - 1,75 (м, 7 H), 1,86 - 2,06 (м, 1 H), 2,24 (с, 3 H), 2,38 - 2,56 (м, 1 H), 2,66 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,03 (с, 3 H), 3,70 (т, J=6,8 Гц, 2 H), 4,37 (д, J=9,4 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,68 - 6,80 (м, 1 H), 6,88 (дд, J=7,9, 2,3 Гц, 1 H), 7,24 (д, J=8,7 Гц, 2 H).

10 Приклад A209

3-[[4-((циклогексил[3-метил-5-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота



15

(1)циклогексил[3-метил-5-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метанон

Розчин 1-(5-гідрокси-3-метил-1-бензофуран-2-іл)-2-метилпропан-1-ону (300 мг), синтезований в Прикладі A203(1), тетрагідрофурфурилбромід (230 мг), карбонат калію (240 мг) в N,N-диметилформаміді (3 мл) перемішували при 80 °C протягом 2 г і потім при 120 °C протягом 4 г. До суміші додавали тетрагідрофурфурилбромід (230 мг) і суміш перемішували при 120 °C протягом 60 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 90:10, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (275 мг, 69%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,20 - 1,51 (м, 5 H), 1,68 - 2,17 (м, 9 H), 2,56 (с, 3 H), 3,20 - 3,39 (м, 1 H), 3,76 - 3,98 (м, 2 H), 4,02 (д, J=5,3 Гц, 2 H), 4,24 - 4,37 (м, 1 H), 7,03 (д, J=2,6 Гц, 1 H), 7,13 (дд, J=9,0, 2,6 Гц, 1 H), 7,39 (д, J=8,7 Гц, 1 H).

(2)циклогексил[3-метил-5-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метанол

Циклогексил[3-метил-5-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метанон (260 мг), синтезований вище, розчиняли в метанол (0,5 мл)-тетрагідрофуран (2,5 мл), і до розчину додавали при 0 °C тетрагідроборат натрію (90%)(64 мг). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2,5 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували одержуючи вказану в заголовку сполуку (235 мг, 90%), як безбарвне масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,77 - 1,46 (м, 8 H), 1,61 - 1,69 (м, 2 H), 1,72 - 2,01 (м, 6 H), 2,18 (с, 3 H), 3,78 - 3,89 (м, 1 H), 3,92 - 4,05 (м, 3 H), 4,22 - 4,39 (м, 1 H), 4,50 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 6,87 - 6,92 (м, 1 H), 6,94 (д, J=2,6 Гц, 1 H), 7,29 (д, J=9,1 Гц, 1 H).

(3)3-[[4-((циклогексил[3-метил-5-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метил)аміно)феніл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

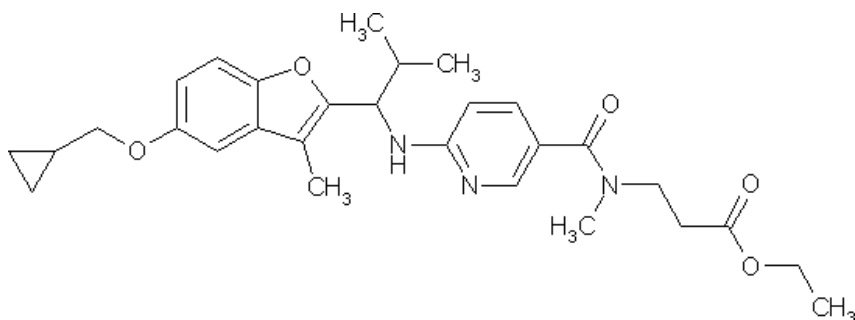
До розчину циклогексил[3-метил-5-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-1-бензофуран-2-іл]метанола (220 мг) одержаного вище в тетрагідрофурані (2 мл) додавали тіонілхлорид (70 мкл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До реакційної суміші додавали водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. До одержаного залишку додавали етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (168 мг), одержаний в Прикладі 2 (2), йодид натрію (192 мг), карбонат натрію (136 мг) і N,N-диметилацетамід (3,0 мл) і суміш перемішували при 80 °C протягом 14 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок

піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 0:100, о/о) одержуючи безбарвну аморфну речовину (120 мг). Одержану безбарвну аморфну форму (120 мг) розчиняли в етанол (1,0 мл)-тетрагідрофуран (1,0 мл), до розчину додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,44 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали воду (1 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (0,44 мл) при охолодженні льодом і перемішували 10 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (97 мг, 80%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,93 - 1,29 (м, 5 H), 1,47 - 2,14 (м, 11 H), 2,20 (с, 3 H), 2,54 - 2,72 (м, 2 H), 3,02 (с, 3 H), 3,67 (т, J=6,4 Гц, 2 H), 3,77 - 3,90 (м, 1 H), 3,91 - 4,03 (м, 3 H), 4,19 - 4,32 (м, 1 H), 4,35 (д, J=7,9 Гц, 1 H), 6,55 (д, J=8,7 Гц, 2 H), 6,79 - 6,95 (м, 2 H), 7,16 - 7,25 (м, 3 H).

Приклад A210

етил 3-[[[6-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-3-іл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат



(1) метил 6-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-3-карбоксилат

До розчину 1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-олу (1,41 г), одержаного в Прикладі A75(3), в тетрагідрофурані (10 мл) додавали тіонілхлорид (0,45 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До реакційної суміші додавали водний розчин гідрокарбонату натрію охолоджували льодом до 0 °C і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували одержуючи безбарвну тверду речовину (1,42 г). До одержаної безбарвної твердої речовини (710 мг) додавали метил 6-амінопіридин-3-карбоксилат (411 мг), йодид натрію (770 мг), карбонат натрію (545 мг) і N,N-диметилацетамід (6 мл) і суміш перемішували при 80 °C протягом 22 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 50:50, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (265 мг, 25%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,33 - 0,39 (м, 2 H), 0,60 - 0,69 (м, 2 H), 0,88 - 0,95 (м, 3 H), 1,10 (д, J=6,8 Гц, 3 H), 2,94 (с, 3 H), 3,01 (с, 3 H), 3,82 - 3,88 (м, 4 H), 5,01 (т, 1 H), 5,40 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 6,34 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 6,85 - 6,95 (м, 2 H), 7,21 - 7,27 (м, 1 H), 7,91 (дд, J=9,0, 2,3 Гц, 1 H), 8,74 (д, J=1,9 Гц, 1 H).

(2)6-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-3-карбонова кислота

До суміші метил 6-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-3-карбоксилату (260 мг) одержаного вище, тетрагідрофурану (1,2 мл) і етанолу (1,2 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,2 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 5 г. До суміші додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,2 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 16 г. До суміші додавали 8N водний розчин гідроксиду натрію (1,2 мл) і суміш ще перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 1 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали воду (4 мл) і до суміші при охолодженні льодом додавали 1N хлорводневу кислоту (10,8 мл) і суміш перемішували протягом 10 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (145 мг, 58%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,31 - 0,37 (м, 2 Н), 0,61 - 0,66 (м, 2 Н), 0,94 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,21 - 1,37 (м, 1 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,31 - 2,48 (м, 1 Н), 3,82 (д, J=6,8 Гц, 2 Н), 4,66 (ш с, 1 Н), 6,36 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 6,79 - 6,92 (м, 2 Н), 7,22 - 7,29 (м, 1 Н), 8,05 (дд, J=9,1, 1,9 Гц, 1 Н), 8,75 (д, J=1,9 Гц, 1 Н).

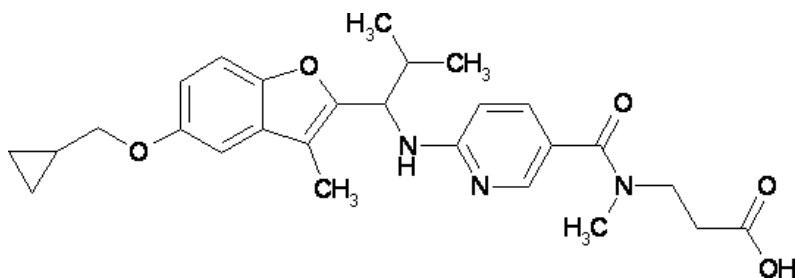
(3) етил 3-[[[6-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-3-іл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат

Суміш 6-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-3-карбонової кислоти (145 мг), синтезованої вище, етил 3-(метиламіно)пропаноату (58 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (67 мг), триетиламіну (122 мкл), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлориду (84 мг) і N,N-диметилформаміду (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 0:100, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (104 мг, 56%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,26 - 0,49 (м, 2 Н), 0,58 - 0,70 (м, 2 Н), 0,86 - 1,00 (м, 3 Н), 1,04 - 1,15 (м, 3 Н), 1,18 - 1,31 (м, 4 Н), 2,18 - 2,30 (м, 4 Н), 2,63 (т, J=6,8 Гц, 2 Н), 3,06 (с, 3 Н), 3,73 (т, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,82 (д, J=6,8 Гц, 2 Н), 4,13 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,94 (т, J=8,5 Гц, 1 Н), 5,18 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 6,34 (д, J=8,3 Гц, 1 Н), 6,79 - 6,91 (м, 2 Н), 7,22 - 7,26 (м, 1 Н), 7,47 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1 Н).

Приклад A211

3-[[[6-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-3-іл]карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота

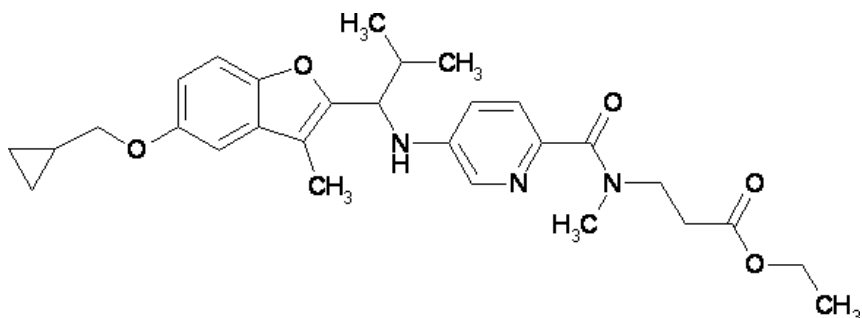


Етил 3-[[[6-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-3-іл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (100 мг), синтезований в Прикладі A210 розчиняли в етанол (0,5 мл)-тетрагідрофуран (0,5 мл), до розчину додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (0,4 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали воду (0,5 мл), суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (0,4 мл) при охолодженні льодом і суміш перемішували протягом 20 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (77 мг, 80%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,30 - 0,43 (м, 2 Н), 0,57 - 0,69 (м, 2 Н), 0,92 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,15 (д, J=6,4 Гц, 3 Н), 1,23 - 1,35 (м, 1 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,30 - 2,43 (м, 1 Н), 2,66 (т, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,06 (с, 3 Н), 3,70 - 3,77 (м, 2 Н), 3,82 (д, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,43 (ш с, 1 Н), 6,38 (д, J=9,1 Гц, 1 Н), 6,80 - 6,91 (м, 2 Н), 7,26 - 7,30 (м, 1 Н), 7,57 (дд, J=8,7, 1,9 Гц, 1 Н), 8,10 (ш с, 1 Н).

Приклад A212

етил 3-[[[5-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-2-іл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат



(1) метил 5-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-2-карбоксилат

До розчину 1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропан-1-олу (1,41 г), одержаного в Прикладі А75(3), в тетрагідрофурані (10 мл) додавали тіонілхлорид (0,45 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. До реакційної суміші додавали водний розчин гідрокарбонату натрію охолоджений льодом до 0 °С і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували одержуючи безбарвну тверду речовину (1,42 г). До одержаної безбарвної твердої речовини (710 мг) додавали метил 5-амінопіридин-2-карбоксилат (411 мг), йодид натрію (770 мг), карбонат натрію (545 мг) і N,N-диметилацетамід (6 мл) і суміш перемішували при 80 °С протягом 2 г. До реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розсолон і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрування, фільтрат концентрували. Залишок піддавали колонковій хроматографії на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 50:50, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (424 мг, 40%), як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,29 - 0,40 (м, 2 Н), 0,60 - 0,69 (м, 2 Н), 0,93 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,14 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 2,20 - 2,31 (м, 4 Н), 3,82 (д, J=6,8 Гц, 2 Н), 3,91 (с, 3 Н), 4,34 (т, J=8,0 Гц, 1 Н), 4,65 (д, J=8,3 Гц, 1 Н), 6,81 - 6,91 (м, 3 Н), 7,23 (д, J=9,5 Гц, 1 Н), 7,89 (д, J=8,3 Гц, 1 Н), 8,10 (д, J=2,7 Гц, 1 Н).

(2)5-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-2-карбонова кислота

До суміші метил 5-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-2-карбоксилату (410 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (2,0 мл) і етанолу (2,0 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,0 мл) і суміш перемішували при нагріванні із зворотнім холодильником протягом 14 г. Реакційну суміш концентрували при пониженому тиску, до залишку додавали воду (4 мл), при охолодженні льодом додавали 1N хлорводневу кислоту (2 мл) і суміш перемішували протягом 20 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (323 мг, 80%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,35 (к, 2 Н), 0,60 - 0,68 (м, 2 Н), 0,94 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,24 - 1,35 (м, 1 Н), 2,18 - 2,38 (м, 4 Н), 3,82 (д, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,35 (ш с, 1 Н), 4,98 (ш с, 1 Н), 6,82 - 6,90 (м, 2 Н), 6,96 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1 Н), 7,20 - 7,28 (м, 1 Н), 7,95 (д, J=8,7 Гц, 1 Н), 8,08 (ш с, 1 Н).

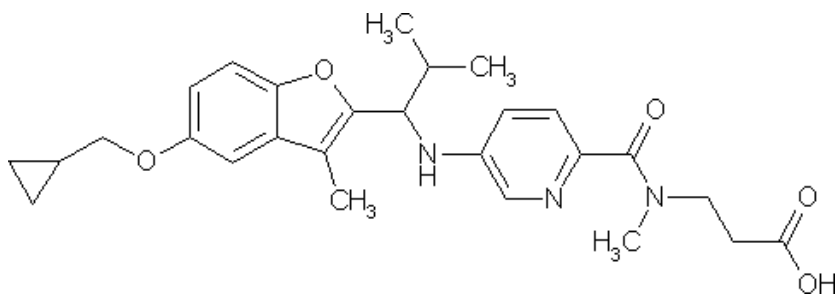
(3) етил 3-{{{5-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-2-іл}карбоніл}(метил)аміно)пропаноат

Суміш 5-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-2-карбонової кислоти (311 мг), синтезованої вище, етил 3-(метиламіно)пропаноату (131 мг), моногідрату 1-гідроксибензотриазолу (145 мг), триетиламіну (265 мкл), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлориду (182 мг) і N,N-диметилформаміду (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (гексан-етилацетат 100:0 - 0:100, о/о) одержуючи вказану в заголовку сполуку (291 мг, 73%), як безбарвну аморфну форму.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,31 - 0,39 (м, 2 Н), 0,64 (к, J=6,1 Гц, 2 Н), 0,92 (д, J=6,8 Гц, 3 Н), 1,14 (д, 3 Н), 1,22 - 1,31 (м, 3 Н), 1,63 (с, 3 Н), 2,17 - 2,30 (м, 4 Н), 2,62 - 2,75 (м, 2 Н), 3,71 - 3,93 (м, 4 Н), 4,01 - 4,18 (м, 3 Н), 4,24 - 4,36 (м, 1 Н), 4,40 - 4,47 (м, 1 Н), 6,75 - 6,92 (м, 3 Н), 7,20 - 7,25 (м, 1 Н), 7,53 (ш с, 1 Н), 7,93 (ш с, 1 Н).

Приклад А213

3-{{{5-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-2-іл}карбоніл}(метил)аміно)пропанова кислота

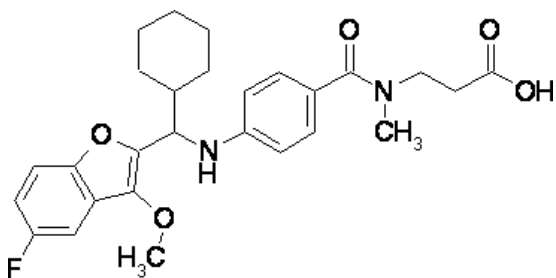


Етил 3-[[5-({1-[5-(циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл}аміно)піридин-2-іл]карбоніл](метил)аміно]пропаноат (280 мг), синтезований в Прикладі A212 розчиняли в етанол (1,0 мл)-тетрагідрофуран (1,0 мл), до розчину додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Розчинник упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали воду (2,0 мл) і суміш нейтралізували 1N хлорводневою кислотою (1,1 мл) при охолодженні льодом і перемішували 30 хв. Одержаний осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи вказану в заголовку сполуку (238 мг, 90%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,28 - 0,41 (м, 2 H), 0,57 - 0,68 (м, 2 H), 0,91 (д, J=6,4 Гц, 3 H), 1,12 (д, J=6,4 Гц, 3 H), 2,18 - 2,31 (м, 4 H), 2,77 (ш с, 2 H), 3,06 (ш с, 3 H), 3,68 - 3,77 (м, 2 H), 3,80 - 3,85 (м, 2 H), 4,29 (д, J=7,6 Гц, 2 H), 4,66 (ш с, 1 H), 6,80 - 7,00 (м, 3 H), 7,24 (д, J=8,7 Гц, 1 H), 7,61 (ш с, 1 H), 7,93 (ш с, 1 H).

Приклад A214

3-[[4-{{циклогексил(5-фтор-3-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил}аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



(1)циклогексил(5-фтор-3-гідрокси-1-бензофуран-2-іл)метанон

1-(5-Фтор-2-гідроксифеніл)етанон (4,0 г) розчиняли в ацетонітрилі (80 мл). До реакційної суміші додавали карбонат калію (4,8 г) і 2-бром-1-циклогексилетанон (7,3 г), синтезований в Прикладі A51(1) при кімнатній температурі і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 г. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали етилацетатом і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в N,N-диметилформаміді (50 мл), до розчину додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (5,3 мл) і суміш перемішували при нагріванні при 110 °C протягом 1 г. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш гасили 1N хлорводневою кислотою і суміш екстрагували діетиловим етером. Екстракт концентрували при пониженому тиску і осаджену сполуку перекристалізували з діізопропіловий етер-етанол одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (4,7 г, 76%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,03 - 2,12 (м, 10 H), 3,00 - 3,26 (м, 1 H), 5,24 (с, 1 H), 7,14 - 7,50 (м, 3 H).

(2)циклогексил(5-фтор-3-метокси-1-бензофуран-2-іл)метанон

Циклогексил(5-фтор-3-гідрокси-1-бензофуран-2-іл)метанон (3,0 г) синтезований в згаданому вище (1) розчиняли в тетрагідрофурані (15 мл) і N,N-диметилформаміді (15 мл). Реакційну суміш охолоджували льодом, до розчину додавали гідрид натрію (0,69 мг) і суміш перемішували протягом 15 хв. До суміші додавали диметилсульфат (1,6 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник упарювали при пониженому тиску, до залишку додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і осад перекристалізували з діізопропіловий етер-гексан одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (2,0 г, 63%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,16 - 2,03 (м, 10 H), 3,23 (тт, J=11,2, 3,1 Гц, 1 H), 4,26 (с, 3 H), 7,20 - 7,54 (м, 3 H).

(3)циклогексил(5-фтор-3-метокси-1-бензофуран-2-іл)метанол

Циклогексил(5-фтор-3-метокси-1-бензофуран-2-іл)метанон (2,0 г) синтезований в згаданому вище (2), розчиняли в тетрагідрофурані (15 мл) і метанолі (3 мл) і до розчину при охолодженні льодом додавали боргідрид натрію (90%, 0,59 г). Баню з льодом видаляли і реакційну суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г, потім знову охолоджували льодом, до суміші обережно додавали воду (2 мл) і 1N хлорводневу кислоту (10 мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи неочищений продукт (1,9 г, кількісно) вказану в заголовку цільову сполуку як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,86 - 2,19 (м, 12 Н), 3,97 (с, 3 Н), 4,61 (д, J=8,3 Гц, 1 Н), 6,98 - 7,33 (м, 3 Н).

(4) етил 3-{[(4-{циклогексил(5-фтор-3-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат

До розчину (15 мл) циклогексил(5-фтор-3-метокси-1-бензофуран-2-іл)метанолу (1,9 г), синтезованого в згаданому вище (3), в тетрагідрофурані при кімнатній температурі додавали тіонілхлорид (0,48 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв, потім охолоджували льодом і до суміші обережно додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (15 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли в диметилацетаміді (15 мл) до розчину додавали йодид натрію (0,98 г), карбонат натрію (0,65 г) і етил 3-{[(4-амінофеніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,90 г), синтезований в Прикладі 2(2), і суміш перемішували при 70 °С протягом 4 г. Після самовільного охолодження, до реакційної суміші додавали воду і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт концентрували при пониженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат:гексан=1:1, об'ємне співвідношення) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,30 г, 16%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 - 2,19 (м, 14 Н), 2,61 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,70 (т, J=7,2 Гц, 2 Н), 3,94 (с, 3 Н), 4,11 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,30 - 4,46 (м, 2 Н), 6,63 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,93 - 7,25 (м, 5 Н).

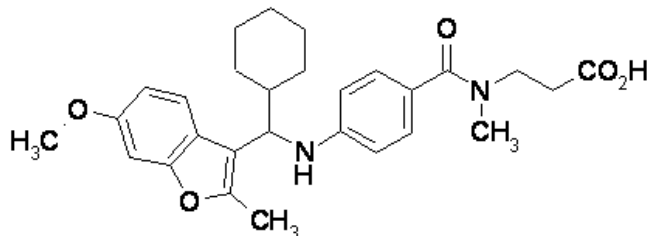
(5)3-{[(4-{циклогексил(5-фтор-3-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

Етил 3-{[(4-{циклогексил(5-фтор-3-метокси-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропаноат (0,30 г) синтезований в згаданому вище (4), розчиняли в етанолі (5 мл), до розчину при кімнатній температурі додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (1,0 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 г. Етанол упарювали при пониженому тиску і до залишку додавали 1N хлорводневу кислоту (1,0 мл). Осад промивали водою одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (0,15 г, 52%), як безбарвну тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,94 - 2,20 (м, 11 Н), 2,70 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,05 (с, 3 Н), 3,71 (т, J=6,4 Гц, 2 Н), 3,94 (с, 3 Н), 4,46 (д, J=8,3 Гц, 1 Н), 6,64 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 6,94 (тд, J=9,0, 2,6 Гц, 1 Н), 7,14 - 7,31 (м, 4 Н).

Приклад A215

3-{[(4-{циклогексил(6-метокси-2-метил-1-бензофуран-3-іл)метил)аміно}феніл)карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота



(1)циклогексил(6-метокси-2-метил-1-бензофуран-3-іл)метанон

До суміші 6-метокси-2-метил-1-бензофурану (1,50 г), циклогексанкарбонілхлориду (1,36 мл) і нітрометану (15 мл) додавали хлорид алюмінію (1,85 г) при 0 °С і суміш перемішували протягом 1 г. До гасіння реакції додавали воду і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували при

пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (0 - 10% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (1,18 г, 47%), як жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 1,20 - 1,62 (м, 5 Н), 1,69 - 1,81 (м, 1 Н), 1,82 - 2,02 (м, 4 Н), 2,73 (с, 3 Н), 2,95 - 3,09 (м, 1 Н), 3,85 (с, 3 Н), 6,93 (дд, J=8,7, 2,2 Гц, 1 Н), 6,97 (д, J=2,2 Гц, 1 Н), 7,68 (д, J=8,7 Гц, 1 Н).

(2)циклогексил(6-метокси-2-метил-1-бензофуран-3-іл)метанол

До суміші циклогексил(6-метокси-2-метил-1-бензофуран-3-іл)метанолу (1,18 г), синтезованого вище, метанолу (1 мл) і тетрагідрофурану (10 мл) додавали боргідрид натрію (246 мг) при 0 °С і суміш перемішували протягом 30 хв. До гасіння реакції додавали 1N хлорводневу кислоту, органічний розчинник упарювали на випаровувачі і залишок екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (906 мг, 76%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,76 - 0,97 (м, 1 Н), 0,99 - 1,38 (м, 4 Н), 1,37 - 1,50 (м, 1 Н), 1,51 - 1,72 (м, 2 Н), 1,74 - 2,00 (м, 2 Н), 2,11 - 2,24 (м, 1 Н), 2,38 (с, 3 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,50 (д, J=8,0 Гц, 1 Н), 6,81 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1 Н), 6,93 (д, J=2,2 Гц, 1 Н), 7,51 (д, J=8,5 Гц, 1 Н).

(3)3-[хлор(циклогексил)метил]-6-метокси-2-метил-1-бензофуран

До розчину (10 мл) циклогексил(6-метокси-2-метил-1-бензофуран-3-іл)метанолу (499 мг), синтезованого вище, в толуолі додавали тіонілхлорид (159 мкл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Реакційну суміш виливали у охолоджений льодом насичений водний розчин гідрокарбонату натрію і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (530 мг, 99%), як блідо-жовте масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,72 - 0,92 (м, 1 Н), 0,97 - 1,40 (м, 4 Н), 1,44 - 1,72 (м, 3 Н), 1,76 - 1,89 (м, 1 Н), 2,05 - 2,22 (м, 1 Н), 2,29 - 2,46 (м, 4 Н), 3,83 (с, 3 Н), 4,74 (д, J=9,3 Гц, 1 Н), 6,84 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1 Н), 6,93 (д, J=2,4 Гц, 1 Н), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 1 Н).

(4) етил 3-[[4-[[циклогексил(6-метокси-2-метил-1-бензофуран-3-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноат

До суміші 3-[хлор(циклогексил)метил]-6-метокси-2-метил-1-бензофурану (530 мг), синтезованого вище, етил 3-[[4-амінофеніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноату (498 мг), синтезованого в Прикладі 2(2), і N,N-диметилформаміду (10 мл) додавали йодид натрію (408 мг) і карбонат натрію (288 мг) і суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. Додавали насичений водний розчин хлориду амонію до гасіння реакції і суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розсолем, сушили над сульфатом магнію і концентрували при пониженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (30 - 70% етилацетат/гексан) одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (781 мг, 85%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 - 1,37 (м, 8 Н), 1,54 - 1,96 (м, 5 Н), 1,99 - 2,12 (м, 1 Н), 2,42 (с, 3 Н), 2,60 (т, J=6,9 Гц, 2 Н), 3,00 (с, 3 Н), 3,69 (т, J=6,9 Гц, 2 Н), 3,82 (с, 3 Н), 4,11 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,19 - 4,32 (м, 2 Н), 6,47 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 6,79 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1 Н), 6,91 (д, J=2,2 Гц, 1 Н), 7,17 (д, J=8,5 Гц, 2 Н), 7,40 (д, J=8,5 Гц, 1 Н).

(5)3-[[4-[[циклогексил(6-метокси-2-метил-1-бензофуран-3-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропанова кислота

До суміші етил 3-[[4-[[циклогексил(6-метокси-2-метил-1-бензофуран-3-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл](метил)аміно}пропаноату (781 мг), синтезованого вище, тетрагідрофурану (5 мл) і етанолу (5 мл) додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (2,00 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г і концентрували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і при 0 °С додавали 1N хлорводневу кислоту (2,00 мл). Одержаний осад збирали фільтруванням одержуючи вказану в заголовку цільову сполуку (702 мг, 95%), як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.ч. 0,91 - 1,36 (м, 5 Н), 1,57 - 1,97 (м, 5 Н), 1,99 - 2,11 (м, 1 Н), 2,41 (с, 3 Н), 2,64 (т, J=6,6 Гц, 2 Н), 3,01 (с, 3 Н), 3,68 (т, J=6,6 Гц, 2 Н), 3,81 (с, 3 Н), 4,24 (д, J=7,5 Гц, 1 Н), 6,47 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 6,79 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1 Н), 6,91 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 7,18 (д, J=8,7 Гц, 2 Н), 7,40 (д, J=8,7 Гц, 1 Н).

Експериментальний Приклад 1

Інгібування зв'язування глюкагону сполукою представленого винаходу оцінювали за наступною методикою.

(1) клонування гена рецептора глюкагону людини

Ген рецептора глюкагону людини клонували за допомогою ПЛР реакції використовуючи кДНК підшлункової залози Марафон-реді (Clontech) як шаблон і наступний праймер.

GGR-U:

5'-AATAGAATTCATGCCCCCTGCCAGCCACAG-3' (SEQ ID NO: 1)

5 GGR-L:

5'-СТАAGCGGCCGCTCAGAAGGGGCTCTCAGCCAATCT-3' (SEQ ID NO: 2)

ПЛР реакцію проводили використовуючи полімеразу Advantage 2 (Clontech) і згідно з прикладеним протоколом. Одержаний ПЛР продукт піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1%). З гелю виділяли приблизно 1,4 kb фрагмент ДНК, що містить рецептор глюкагону і обробляли рестрикційними ферментами EcoRI і NotI. ДНК оброблену рестрикційними ферментами піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1%). Виділяли приблизно 1,4 kb фрагмент ДНК і лігували до плазміди pMSRaneo обробленої рестрикційними ферментами EcoRI і NotI для конструювання ДНК плазміди, що експресує рецептор глюкагону людини "pMSRaneo/hGCGR". Підтверджували послідовність основ вставленого фрагменту і підтверджена послідовність основ узгоджувалась з цільовою послідовністю.

(2) одержання мембранного протеїну рецептора глюкагону

Рецептор глюкагону людини продукували використовуючи FreeStyle CHO Expression System (Invitrogen). Проводили короточасну експресію в FreeStyle CHO клітинах використовуючи ДНК плазміду, що експресує рецептор глюкагону людини "pMSRaneo/hGCGR" і згідно з керівництвом прикладеним до FreeStyle CHO Expression System. Згадану вище ДНК трансфікували і культивували при збовтуванні протягом 2 днів (37 °C, 8% CO<sub>2</sub>, 125 об/хв). 2400 мл культурального середовища центрифугували при 2000 об/хв. протягом 10 хв і клітини збирали. Зібрані клітини промивали PBS, суспендували в гомогенованому буфері [10 mM NaHCO<sub>3</sub> (pH 7,4), 1 mM EDTA, повний EDTA-вільний (Roche, 1 таблетка/50 мл)] і руйнували використовуючи політроновий руйнівник клітин (Kinematica AG). Руйнований розчин центрифугували при 2000 об/хв протягом 10 хв і надосадкову рідину збирали. Надосадкову рідину центрифугували при 35000 об/хв. протягом 60 хв і осад суспендували в буфері [20 mM Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM EDTA, повний EDTA-вільний (Roche, 1 таблетка/50 мл)] одержуючи мембрановий протеїн рецептора глюкагону (452 мг).

30 (3) вимірювання інгібування зв'язування глюкагону

До кожної лунки 96 лункового планшету (Corning Incorporated) додавали 25 мкл тестованої сполуки (що містить 0,4% ДМСО), 50 мкл мембранного протеїну рецептора глюкагону розведеного реакційним буфером [50 mM Tris-HCl (pH 7,4), 5 mM EGTA, 5 mM хлориду магнію, 0,1% BSA, 0,005% Tween20] до 100 мкг/мл, і 25 мкл радіоактивноміченого глюкагону ([<sup>125</sup>I]-Глюкагон рецепторної якості; Perkin Elmer Inc.) розведеного реакційним буфером до 200 пМ, запускаючи таким чином реакцію. Планшету зберігали протягом 90 хв при кімнатній температурі. Реакційний розчин переносили з реакційного планшету до 96 лункового фільтрувального GF/C планшету (Perkin Elmer Inc.) використовуючи збирач клітин (Perkin Elmer Inc.) і фракцію мембран збирали на фільтрі з відсмоктуванням. Фільтр був попередньо просочений 2 мг/мл поліетиленіміну для попередження неспецифічної абсорбції міченого ліганду. Фільтр промивали 4 рази реакційним буфером і сушили 2 г при 42 °C. До кожної лунки додавали 25 мкл сцинтилятора (MicroScint0; Perkin Elmer Inc.), і вимірювали флуоресценцію використовуючи мікропланшетний сцинтиляційний лічильник (TopCount NXT<sup>TM</sup>; Perkin Elmer Inc.). Розраховували інгібування зв'язування глюкагону (IC<sub>50</sub> значення) доданої до лунок тестованої сполуки (містить 0,4% ДМСО), використовуючи коефіцієнт реакції в лунках, до яких додали тільки 0,4% ДМСО, як 0% інгібування, і коефіцієнт реакції в лунках, до яких додали немічений глюкагон (кінцева концентрація 1 мкМ), як 100% інгібування. Результати показані в Таблиці 1.

Таблиця 1

тестована сполука	IC <sub>50</sub> значення (нМ)
Приклад 8	410
Приклад 41	2300
Приклад 61	320
Приклад А3	1700
Приклад А7	1800
Приклад А12	210
Приклад А17	230
Приклад А49	640
Приклад А53	570
Приклад А73	900
Приклад А78	280
Приклад А83	84

Крім того, розраховували коефіцієнт інгібування (%) в лунках, до яких додали тестовану сполуку (10 мкМ; містить 0,4% ДМСО), використовуючи коефіцієнт реакції в лунках, до яких додали тільки 0,4% ДМСО, як 0% інгібування, і коефіцієнт реакції в лунках, до яких додали немічений глюкагон (кінцева концентрація 1 мкМ), як 100% інгібування. Результати показані в Таблиці 2.

Таблиця 2

тестована сполука	коефіцієнт інгібування (%) при 10 мкМ
Приклад 1	73
Приклад 2	72
Приклад 3	74
Приклад 4	77
Приклад 5	73
Приклад 6	75
Приклад 7	72
Приклад 8	75
Приклад 9	74
Приклад 10	76
Приклад 11	73
Приклад 12	74
Приклад 13	71
Приклад 14	71
Приклад 15	72
Приклад 16	63
Приклад 17	80
Приклад 18	72
Приклад 19	80
Приклад 20	79
Приклад 21	77
Приклад 22	61
Приклад 23	71
Приклад 24	73
Приклад 25	78
Приклад 26	72
Приклад 27	70
Приклад 28	71
Приклад 29	77
Приклад 30	75
Приклад 31	67

Продовження таблиці 2

Приклад 32	59
Приклад 33	75
Приклад 34	79
Приклад 35	75
Приклад 36	69
Приклад 37	70
Приклад 38	53
Приклад 41	60
Приклад 43	54
Приклад 44	69
Приклад 45	60
Приклад 46	71
Приклад 47	66
Приклад 48	63
Приклад 50	68
Приклад 51	60
Приклад 52	63
Приклад 54	62
Приклад 56	76
Приклад 58	69
Приклад 59	61
Приклад 60	71
Приклад 61	75
Приклад 62	68
Приклад 63	72
Приклад 64	70
Приклад 65	64
Приклад 66	74
Приклад 67	72
Приклад 68	66
Приклад 70	75
Приклад 71	71
Приклад 72	51
Приклад 73	59
Приклад 75	61
Приклад 76	68
Приклад 77	55
Приклад 78	69
Приклад 79	67
Приклад 81	82
Приклад 82	78
Приклад 83	78
Приклад 84	76
Приклад 85	68
Приклад 86	76
Приклад 87	64
Приклад 88	71
Приклад 89	62
Приклад 90	66
Приклад 91	71
Приклад 92	56
Приклад A1	76
Приклад A2	64
Приклад A3	55
Приклад A4	66

Продовження таблиці 2

Приклад А5	77
Приклад А6	87
Приклад А7	60
Приклад А8	78
Приклад А9	67
Приклад А10	80
Приклад А11	74
Приклад А12	72
Приклад А13	85
Приклад А14	73
Приклад А15	72
Приклад А16	74
Приклад А17	72
Приклад А19	71
Приклад А20	72
Приклад А21	62
Приклад А22	66
Приклад А23	77
Приклад А24	70
Приклад А25	60
Приклад А26	64
Приклад А27	80
Приклад А28	62
Приклад А29	77
Приклад А30	76
Приклад А31	62
Приклад А32	72
Приклад А33	76
Приклад А34	75
Приклад А35	71
Приклад А36	73
Приклад А37	78
Приклад А38	56
Приклад А39	78
Приклад А41	86
Приклад А43	80
Приклад А44	82
Приклад А46	78
Приклад А47	67
Приклад А48	66
Приклад А49	86
Приклад А51	71
Приклад А52	64
Приклад А53	83
Приклад А54	52
Приклад А55	90
Приклад А56	76
Приклад А57	85
Приклад А59	77
Приклад А60	85
Приклад А62	81
Приклад А63	90
Приклад А64	84
Приклад А65	79
Приклад А68	82

Продовження таблиці 2

Приклад A69	89
Приклад A72	79
Приклад A73	87
Приклад A76	83
Приклад A78	90
Приклад A79	73
Приклад A80	92
Приклад A82	89
Приклад A83	93
Приклад A85	82
Приклад A86	89
Приклад A88	75
Приклад A89	80
Приклад A90	77
Приклад A91	79
Приклад A92	76
Приклад A93	70
Приклад A94	57
Приклад A96	76
Приклад A97	76
Приклад A98	78
Приклад A99	80
Приклад A100	78
Приклад A101	76
Приклад A102	68
Приклад A103	66
Приклад A104	68
Приклад A105	67
Приклад A106	69
Приклад A107	74
Приклад A108	58
Приклад A109	58
Приклад A111	70
Приклад A112	85
Приклад A113	68
Приклад A114	70
Приклад A115	53
Приклад A116	58
Приклад A118	70
Приклад A119	70
Приклад A120	73
Приклад A121	59
Приклад A123	71
Приклад A124	51
Приклад A125	69
Приклад A126	68
Приклад A127	71
Приклад A128	83
Приклад A129	82
Приклад A130	76
Приклад A131	87
Приклад A132	83
Приклад A133	80
Приклад A134	82
Приклад A135	76

Продовження таблиці 2

Приклад A136	62
Приклад A137	75
Приклад A138	85
Приклад A139	76
Приклад A140	83
Приклад A141	86
Приклад A142	87
Приклад A143	75
Приклад A144	82
Приклад A145	76
Приклад A146	77
Приклад A147	99
Приклад A148	94
Приклад A149	69
Приклад A150	81
Приклад A151	78
Приклад A152	76
Приклад A153	74
Приклад A154	82
Приклад A155	81
Приклад A156	80
Приклад A157	80
Приклад A158	79
Приклад A159	74
Приклад A160	92
Приклад A161	84
Приклад A162	79
Приклад A163	87
Приклад A164	85
Приклад A165	85
Приклад A166	75
Приклад A167	86
Приклад A168	90
Приклад A169	86
Приклад A170	89
Приклад A171	86
Приклад A172	82
Приклад A173	74
Приклад A174	98
Приклад A175	68
Приклад A176	96
Приклад A177	90
Приклад A178	86
Приклад A179	84
Приклад A180	83
Приклад A181	88
Приклад A182	95
Приклад A183	88
Приклад A184	74
Приклад A185	71
Приклад A186	85
Приклад A187	90
Приклад A188	77
Приклад A190	86
Приклад A191	82

Продовження таблиці 2

Приклад A192	72
Приклад A193	80
Приклад A194	88
Приклад A195	84
Приклад A196	87
Приклад A198	87
Приклад A199	88
Приклад A200	89
Приклад A202	86
Приклад A204	86
Приклад A206	70
Приклад A208	83
Приклад A209	90
Приклад A211	70
Приклад A213	70
Приклад A214	75
Приклад A215	72

Як згадано вище, було показано, що сполука представленого винаходу має надзвичайну здатність інгібувати зв'язування глюкагону.

5 Експериментальний Приклад 2 Тест на пригнічення збільшення глюкагон-індукованої глюкози крові (щури)

Добре годуваним SD щурам (самці, віком 7-9-тижнів) натщесерце перорально вводили 0,5% суспензію метилцелюлози, що містить тестовану сполуку (10 мг/кг маси тіла) (група для введення сполуки, 5 щурів у групі) або 0,5% суспензію метилцелюлози (група без введення сполуки, 12 щурів у групі) і через 60 хв підшкірно вводили глюкагон (15 мкг/кг маси тіла, Novo Nordisk Pharma Ltd.). Через 20 хв після введення глюкагону, з хвостової вени щурів відбирали зразки крові і вимірювали рівень глюкози в крові використовуючи набір для самостійного визначення рівня глюкози ACCU-CHEK (Roche Diagnostics K.K.). Крім того, як необроблену групу (5 щурів в групі), таким же самим чином вимірювали рівень глюкози в крові у щурів (група, якій не вводилась сполука), яким не вводився глюкагон.

15 Розраховували різницю між рівнем глюкози в крові групи, якій не вводилась сполука, або групі, якій вводилась сполука, і рівнем глюкози в групі, що не лікувалась. Одержували відсоток "різниці між рівнем глюкози в крові групи, якій вводилась сполука, і рівнем глюкози в групі, яка не оброблялась" як "коефіцієнт збільшення рівня глюкози (% контролю)" де "різниця між рівнем глюкози в групі, якій не вводилась сполука, і групі, яка не оброблялась" становить 100%. Результати показані в Таблиці 3.

Таблиця 3

тестована сполука	доза введеної сполуки (мг/кг)	рівень глюкози в крові коефіцієнт збільшення (% контролю)
Приклад A41	10	16,6
Приклад A53	10	27,4
Приклад A73	10	24,2
Приклад A78	10	26,3
Приклад A83	10	43,0

25 Як згадано вище, було показано, що сполука представленого винаходу має надзвичайну здатність пригнічувати збільшення рівня глюкози в крові.

Приклад 1 Рецепттури (одержання капсули)

1) сполука Прикладу 1 30 мг

2) тонкодиспергований порошок

целюлози 10 мг

3) лактоза 19 мг

4) стеарат магнію 1 мг

Загалом 60 мг

1), 2), 3) і 4) змішували і наповнювали сумішшю желатинову капсулу.

Приклад 2 Рецепттури (одержання таблетки)

1) сполука Прикладу 1 30 г

2) лактоза 50 г

3) кукурудзяний крохмаль 15 г

4) кальцій

карбоксиметилцелюлоза 44 г

5) стеарат магнію 1 г

1000 таблеток загалом 140 г

5 Загальну кількість 1), 2), 3) і 30 г 4) вимішували з водою, сушили у вакуумі і просівали. Цей просіяний порошок змішували з 14 г 4) і 1 г 5) і суміш пресували на таблетувальній машині. Таким чином, одержували 1000 таблеток, що містять 30 мг сполуки Прикладу 1 на таблетку.

Промислова придатність

Сполука представленого винаходу має глюкагон антагоністичну дію і є корисною для профілактики або лікування діабету і т.і..

10 Ця заявка базується на патентних заявках № 2008-055250 і 2009-025511, що подані в Японії, вміст яких включений сюди повністю, як посилання.

# ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Такеда Фармасьютікал Компані Лімітед

<120> Гетероциклічна сполука

<130> 091369

<150> JP2008-055250

<151> 2008-03-05

<150> JP2009-025511

<151> 2009-02-06

<160> 2

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 31

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> ПЛР праймер

<400> 1

aatagaattc atgccccct gccagccaca g

31

<210> 2

<211> 36

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> ПЛР праймер

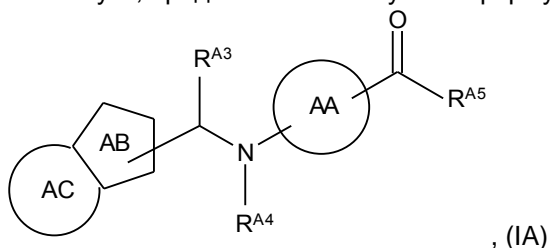
<400> 2

ctaagcggcc gctcagaagg ggctctcagc caatct

36

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука, представлена наступною формулою:



де кільцем AA є необов'язково заміщене бензольне кільце або необов'язково заміщений 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл;  
кільцем AB є необов'язково заміщений 5-членний ароматичний гетероцикл;

кільцем AC є необов'язково заміщене бензольне кільце або необов'язково заміщений 5-або 6-членний ароматичний гетероцикл;

$R^{A3}$  є необов'язково заміщена  $C_{1-6}$ алкільна група, необов'язково заміщена  $C_{3-10}$ циклоалкільна група, необов'язково заміщена  $C_{6-14}$ арильна група або необов'язково заміщена гетероциклічна група;

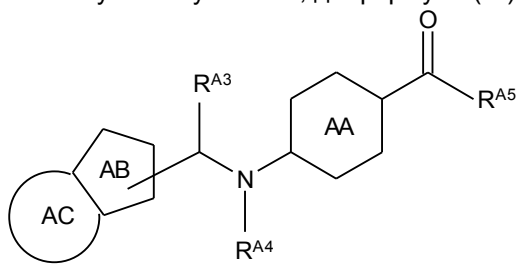
$R^{A4}$  є атом водню або  $C_{1-6}$ алкільна група;

$R^{A5}$  є  $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$  або  $-NR^{A6}-CR^{A7}R^{A8}-CR^{A9}R^{A10}-COOR^{A11}$ ;

$R^{A6}$ ,  $R^{A7}$ ,  $R^{A8}$ ,  $R^{A9}$  і  $R^{A11}$  кожен є, незалежно, атом водню або  $C_{1-6}$ алкільна група; і

$R^{A10}$  є атом водню,  $C_{1-6}$ алкільна група або гідроксигрупа, або її сіль.

2. Сполука за пунктом 1, де формула (IA) є наступною формулою



, (IA')

і кільцем AA є бензольне кільце або 6-членний ароматичний гетероцикл.

3. Сполука за пунктом 2, де  $R^{A3}$  є необов'язково заміщена  $C_{1-6}$ алкільна група, необов'язково заміщена  $C_{3-10}$ циклоалкільна група або необов'язково заміщена 5- або 6-членна гетероциклічна група;

$R^{A4}$  є атом водню;

$R^{A5}$  є  $-(CH_2)_3-COOR^{A11}$  або  $-NR^{A6}-(CH_2)_2-COOR^{A11}$ ;

$R^{A6}$  є атом водню або метил; і

$R^{A11}$  є атом водню, метил або етил.

4. 3-[[4-[[Циклогексил(3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно}феніл]карбоніл]-(метил)аміно]пропанова кислота або її сіль.

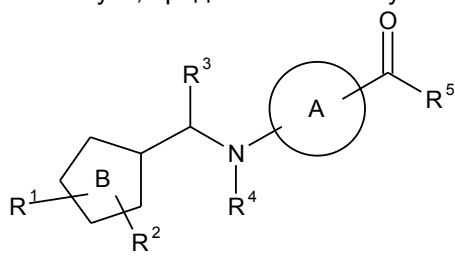
5. 3-[[6-[[Циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил]аміно]піридин-3-іл]карбоніл]-(метил)аміно]пропанова кислота або її сіль.

6. 3-[[4-[[2-Етил-1-(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)бутил]аміно}феніл]карбоніл]-(метил)аміно]пропанова кислота або її сіль.

7. 3-[[4-[[1-[5-(Циклопропілметокси)-3-метил-1-бензофуран-2-іл]-2-метилпропіл]аміно}феніл]карбоніл]-(метил)аміно]пропанова кислота або її сіль.

8. 3-[[4-[[Циклогексил[3-метил-5-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілокси)-1-бензофуран-2-іл]метил]аміно}феніл]карбоніл]-(метил)аміно]пропанова кислота або її сіль.

9. Сполука, представлена наступною формулою:



, (I)

де кільцем A є необов'язково заміщене бензольне кільце або необов'язково заміщений 5-або 6-членний ароматичний гетероцикл; кільцем B є піразол;

$R^1$  і  $R^2$  кожен є, незалежно, необов'язково заміщена вуглеводнева група, необов'язково заміщена гетероциклічна група, необов'язково заміщена гідроксигрупа або ацил;

$R^3$  є необов'язково заміщена  $C_{1-6}$ алкільна група, необов'язково заміщена  $C_{3-10}$ циклоалкільна група, необов'язково заміщена  $C_{6-14}$ арильна група або необов'язково заміщена гетероциклічна група;

$R^4$  є атом водню або  $C_{1-6}$ алкільна група;

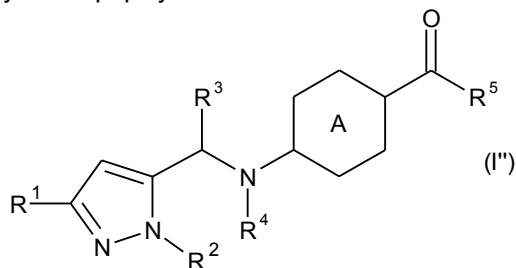
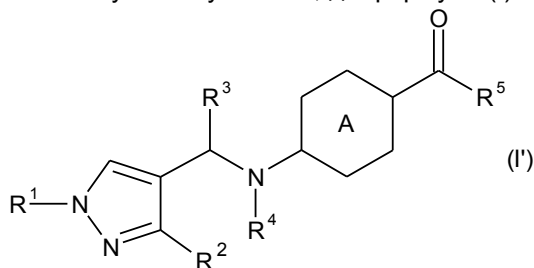
$R^5$  є  $-(CH_2)_3-COOR^{11}$  або  $-NR^6-CR^7R^8-CR^9R^{10}-COOR^{11}$ ;

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  і  $R^{11}$  кожен є, незалежно, атом водню або  $C_{1-6}$ алкільна група; і

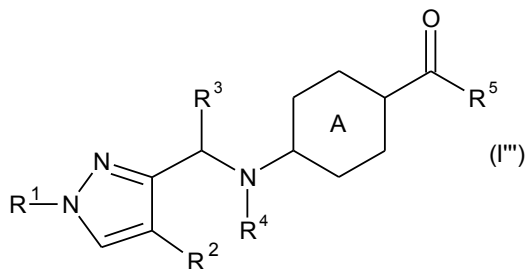
$R^{10}$  є атом водню,  $C_{1-6}$ алкільна група або гідроксигрупа,

за виключенням N-[4-[[1-феніл-5-пропіл-1Н-піразол-4-іл)метил]аміно]бензоіл]-β-аланіну, або її сіль.

10. Сполука за пунктом 9, де формула (I) є наступною формулою



або



і кільцем А є бензольне кільце або 6-членний ароматичний гетероцикл.

- 5 11. Сполука за пунктом 9, де  $R^1$  є необов'язково заміщена  $C_{1-6}$ алкільна група, необов'язково заміщена  $C_{6-14}$ арильна група або необов'язково заміщена 5- або 6-членна ароматична гетероциклічна група;
- $R^2$  є необов'язково заміщена  $C_{1-6}$ алкільна група, необов'язково заміщена  $C_{1-6}$ алкоксигрупа або необов'язково заміщена  $C_{3-10}$ циклоалкільна група;
- 10  $R^3$  є необов'язково заміщена  $C_{1-6}$ алкільна група, необов'язково заміщена  $C_{3-10}$ циклоалкільна група або необов'язково заміщена 5- або 6-членна гетероциклічна група;
- $R^4$  є атом водню;
- $R^5$  є  $-(CH_2)_3-COOR^{11}$  або  $-NR^6-CH_2-CR^9R^{10}-COOR^{11}$ ;
- $R^6$  є атом водню або метил;
- 15  $R^9$  є атом водню, метил або етил;
- $R^{10}$  є атом водню, метил або етил; і
- $R^{11}$  є атом водню, метил або етил.
12. 3-[(4-[(Циклогексил{3-метил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}метил)аміно]феніл)карбоніл)аміно]пропанова кислота або її сіль.
- 20 13. 3-[(4-[(Циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл]метил)аміно]феніл)карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота або її сіль.
14. 3-[(4-[(Циклогексил[1-(3-метоксифеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-іл]метил)аміно]феніл)карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота або її сіль.
15. Пролікарська форма сполуки за пунктом 1 або 9.
- 25 16. Медикамент, що містить сполуку за пунктом 1 або 9 або її пролікарську форму.
17. Медикамент за пунктом 16, який є антагоністом глюкагону.
18. Медикамент за пунктом 16, який є агентом, що пригнічує продукування цукру.
19. Медикамент за пунктом 16, який є агентом для профілактики або лікування діабету.
- 30 20. Спосіб пригнічення продукування цукру у ссавця, що включає введення ссавцю сполуки за пунктом 1, або її пролікарської форми, або сполуки за пунктом 9, або її пролікарської форми.
21. Спосіб профілактики або лікування діабету у ссавця, що включає введення ссавцю сполуки за пунктом 1, або її пролікарської форми, або сполуки за пунктом 9, або її пролікарської форми.
22. Застосування сполуки за пунктом 1, або її пролікарської форми, або сполуки за пунктом 9, або її пролікарської форми, для одержання медикаменту для пригнічення продукування цукру.
- 35 23. Застосування сполуки за пунктом 1, або її пролікарської форми, або сполуки за пунктом 9, або її пролікарської форми, для одержання агента для профілактики або лікування діабету.
24. 3-[(5-[(Циклогексил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно]піридин-2-іл)карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота або її сіль.
25. 3-[(4-[(Циклопентил(5-фтор-3-метил-1-бензофуран-2-іл)метил)аміно]феніл)-
- 40 карбоніл](метил)аміно]пропанова кислота або її сіль.

---

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

---

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

---

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