

3

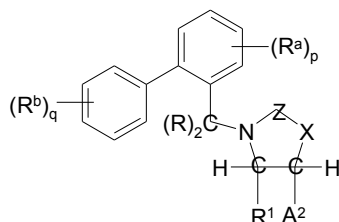
C₁-C₄алкіл і -OC₁-C₄алкіл необов'язково заміщені 1-5 F;

n дорівнює 0 або 1;

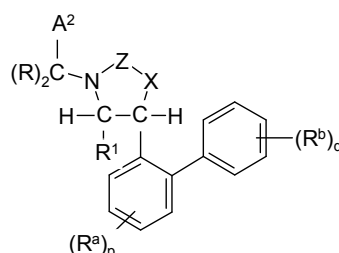
r являє собою ціле число від 0 до 2; i

q являє собою ціле число від 0 до 3.

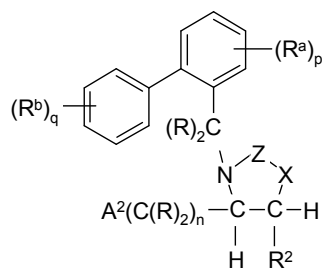
2. Сполука за п. 1, вибрана з групи, яка складається зі сполук, що мають формули If, Ig і Ih, або її фармацевтично прийнятна сіль



(If)



(Ig)



(Ih)

де кожний з R¹ і R² незалежно вибирають з H і -C₁-C₅алкілу, де -C₁-C₅алкіл необов'язково заміщений 1-11 галогенами.

3. Сполука за п. 2, що має формули If, Ig і Ih, або її фармацевтично прийнятна сіль, де

A² вибирають з групи, що складається з фенілу, циклогексила і піридилу, де A² необов'язково заміщений 1-2 замісними групами, незалежно вибраними з галогену, -CH₃, -CF₃ і -CN;

кожний R^a незалежно вибирають з групи, що складається з -CF₃ і Cl;

кожний R^b незалежно вибирають з групи, що складається з -C₁-C₃алкілу, -OCH₃ і F;

кожний R¹ і R² незалежно вибирають з групи, що складається з H і -C₁-C₂алкілу;

X вибирають з групи, що складається з -O-, -NH-, -N(CH₃)- і -CH₂-;

Z вибирають з групи, що складається з -C(=O)-, -S(O)₂- і -C(=N-CN)-;

n дорівнює 0 або 1;

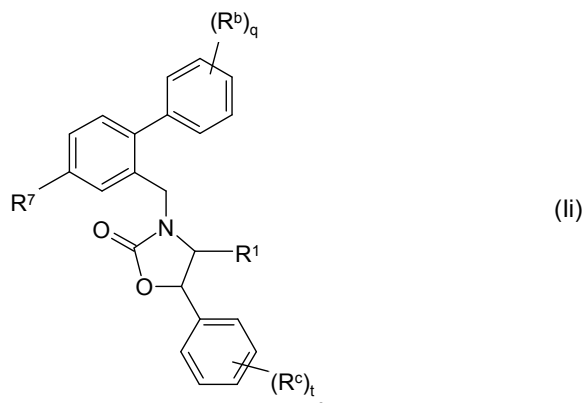
r дорівнює 1; i

q дорівнює 2 або 3.

86077

4

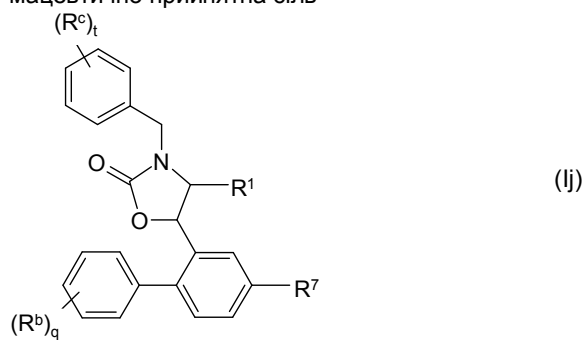
4. Сполука за п. 3, що має формулу li, або її фармацевтично прийнятна сіль



(li)

де R⁷ вибирають з групи, що складається з Cl і -CF₃; R^c вибирають з групи, що складається з галогену, -CH₃, -CF₃ і -CN; i t являє собою ціле число від 0 до 2.

5. Сполука за п. 3, що має формулу lj, або її фармацевтично прийнятна сіль



(lj)

де R⁷ вибирають з групи, що складається з Cl і -CF₃; R^c вибирають з групи, що складається з галогену, -CH₃, -CF₃ і -CN; i t являє собою ціле число від 0 до 2.

6. Застосування сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу для підвищення HDL-C у пацієнта, який потребує цього.

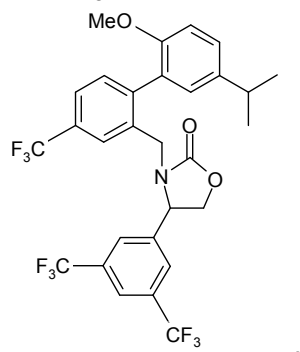
7. Застосування сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу для лікування атеросклерозу.

8. Спосіб підвищення HDL-C у пацієнта, який потребує цього, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі вказаному пацієнту.

9. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

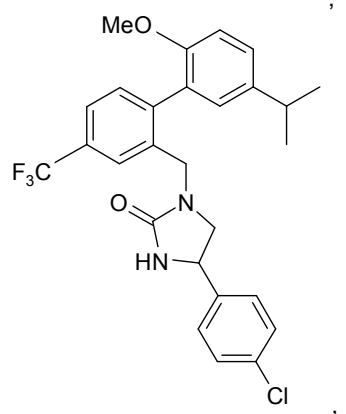
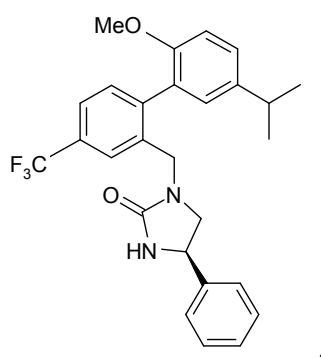
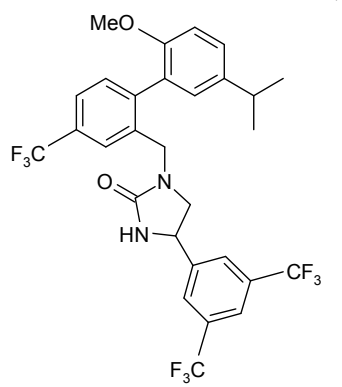
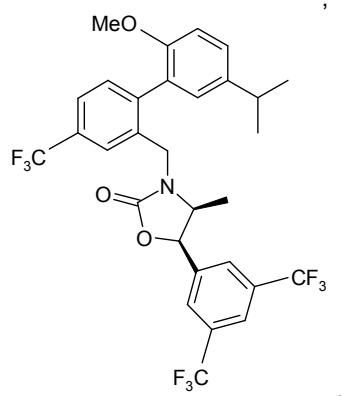
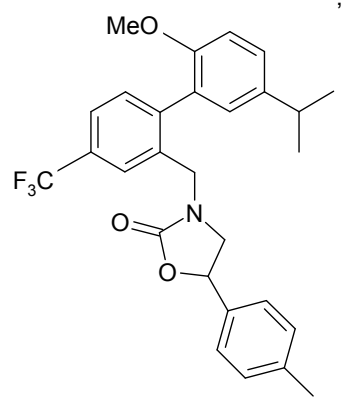
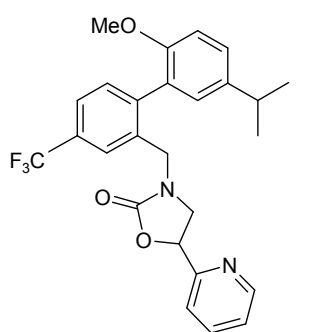
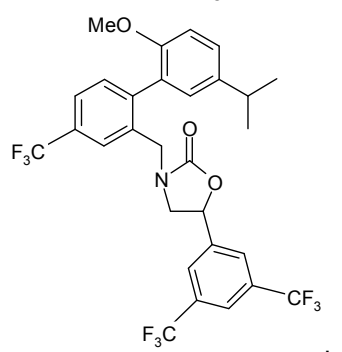
10. Сполука за п. 3, вибрана з наступних сполук або їх фармацевтично прийнятних солей:

5

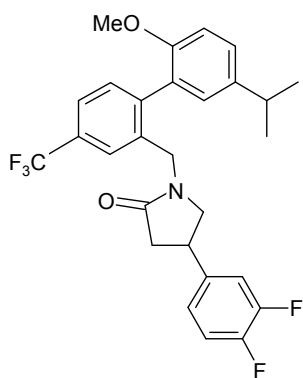
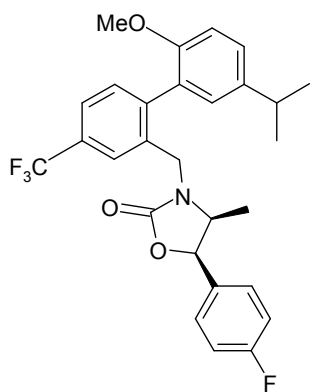
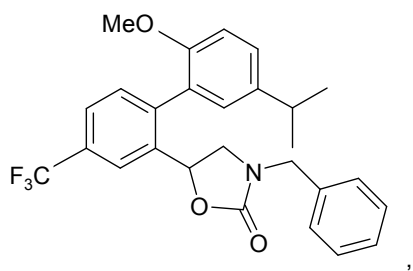
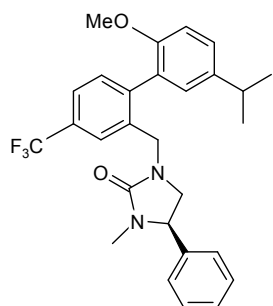


86077

6

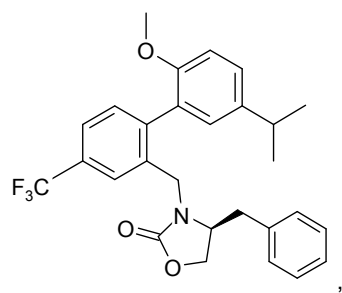
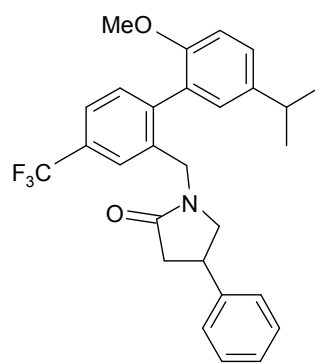
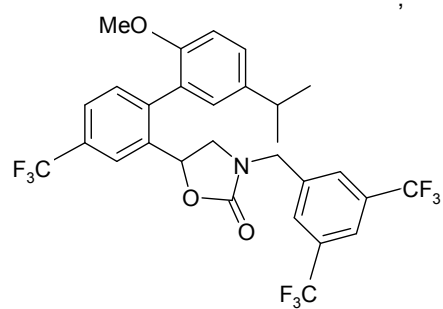
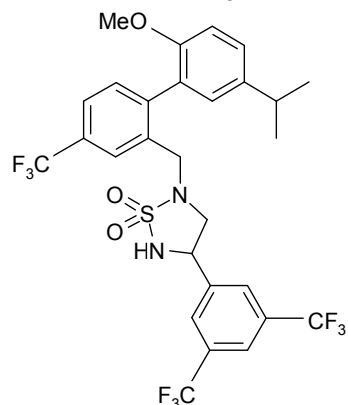


7

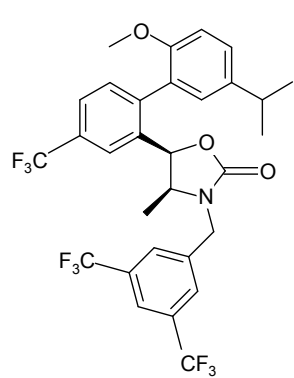
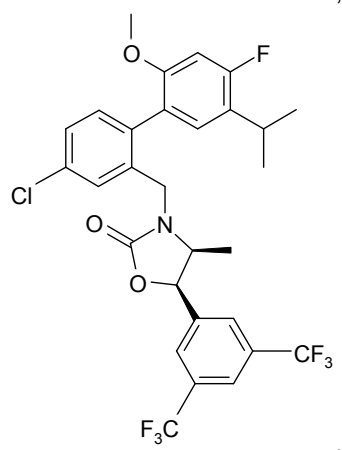
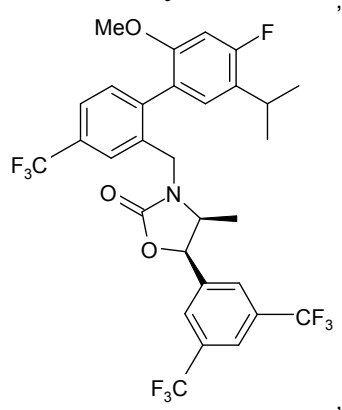
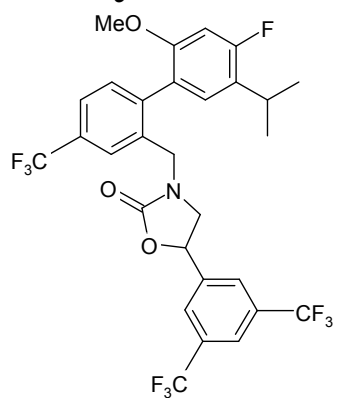


86077

8

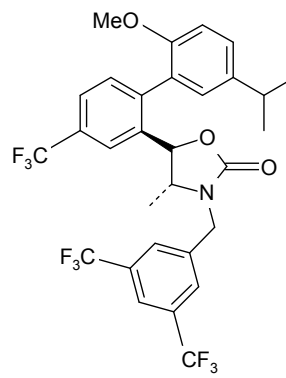
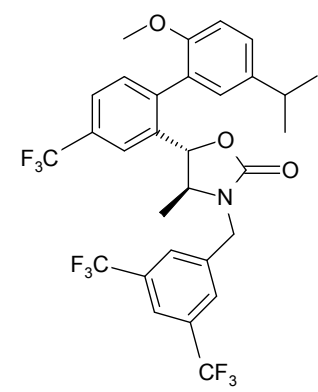
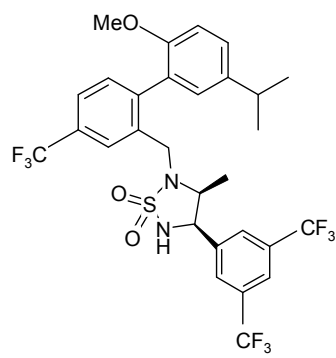
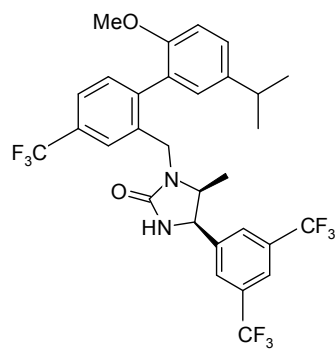


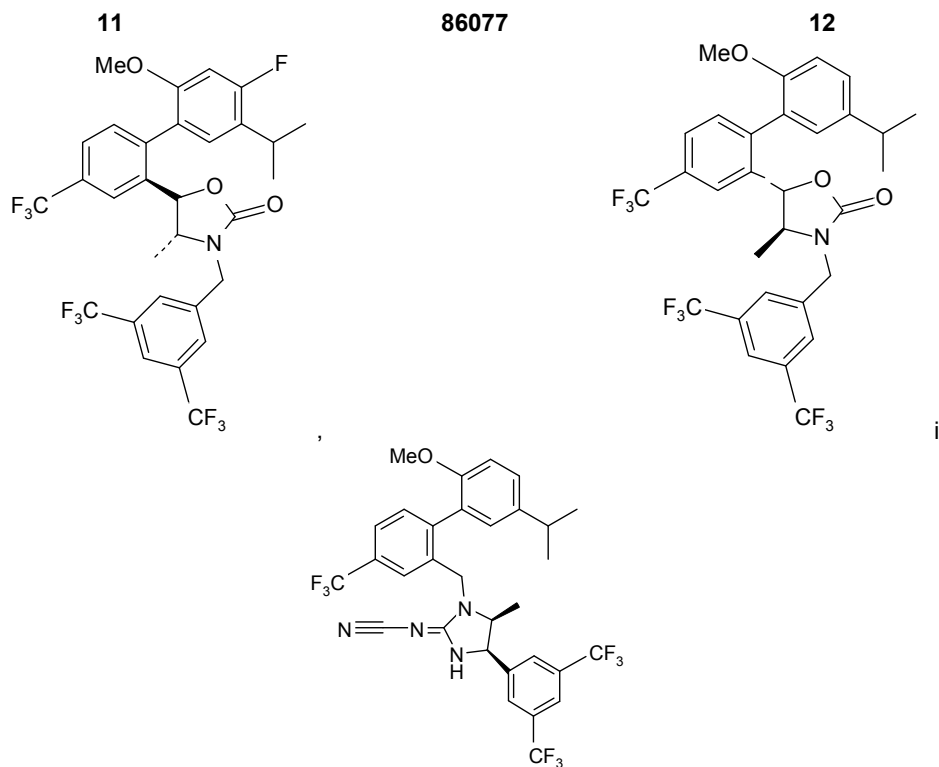
9



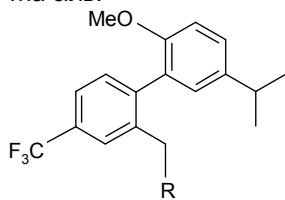
86077

10

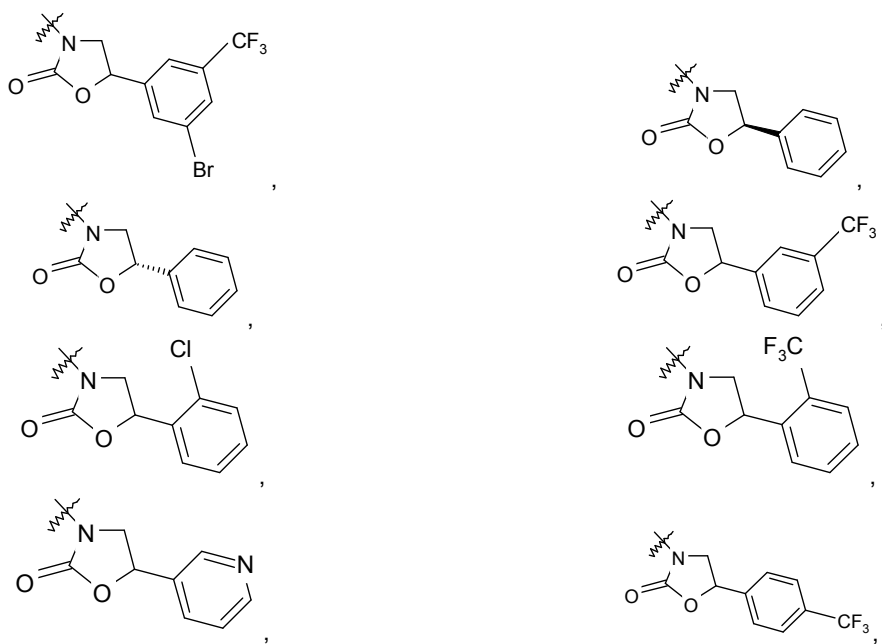




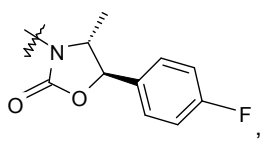
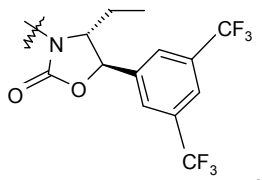
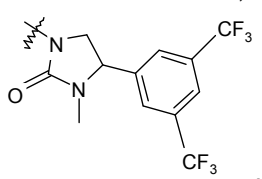
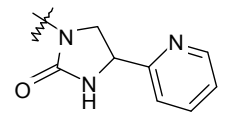
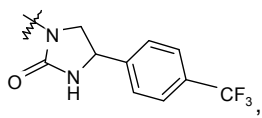
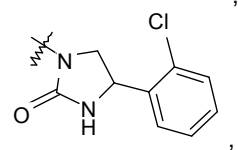
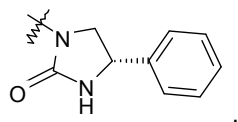
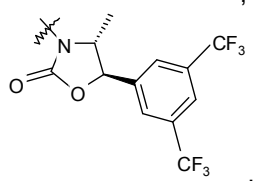
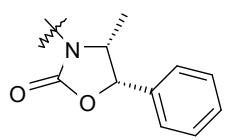
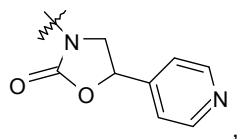
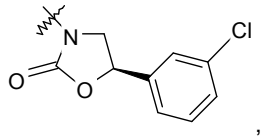
11. Сполука за п. 3 або її фармацевтично прийня-
тна сіль:



де R вибирають з групи, що складається з

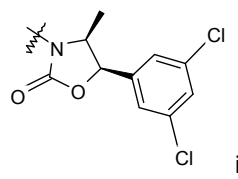
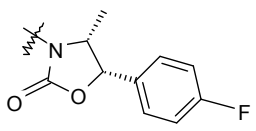
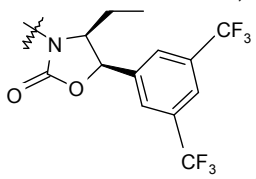
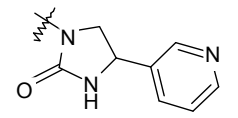
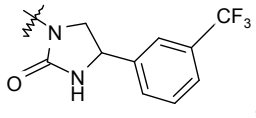
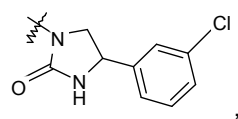
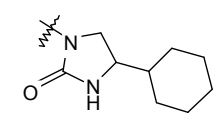
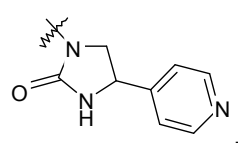
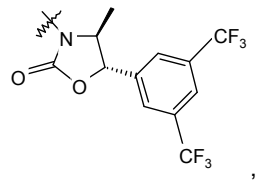
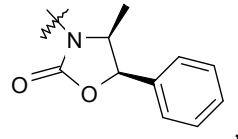
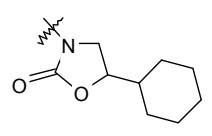


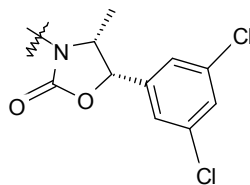
13



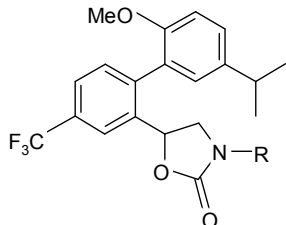
86077

14



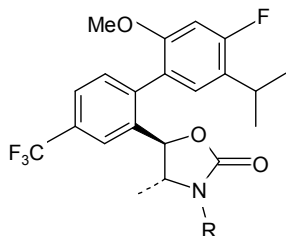


12. Сполука за п. 3 або її фармацевтично прийнятна сіль:

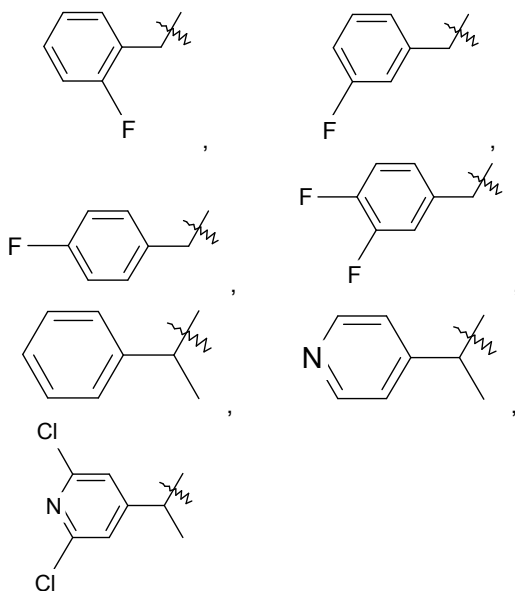


де R вибирають з групи, що складається з

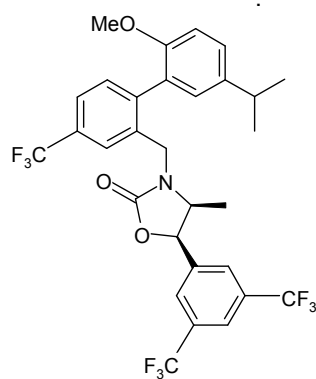
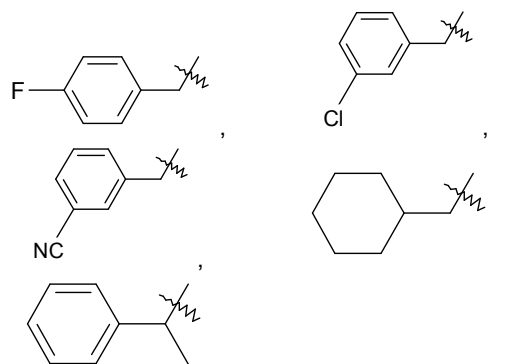
13. Сполука за п. 3 або її фармацевтично прийнятна сіль:



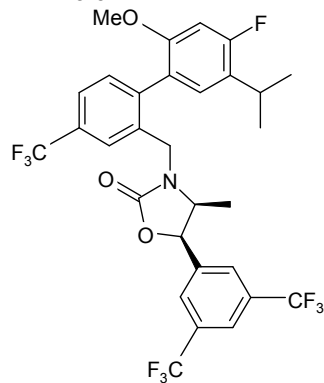
де R вибирають з групи, що складається з



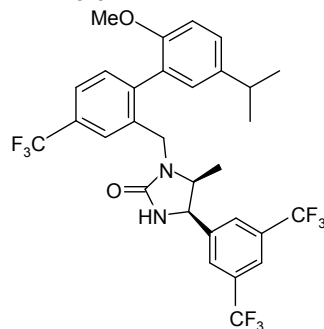
14. Сполука за п. 10 або її фармацевтично прийнятна сіль:



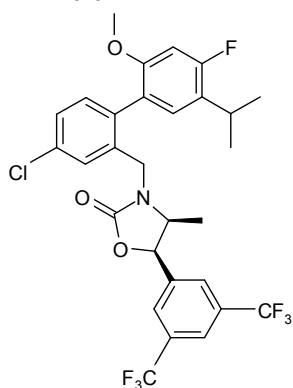
15. Сполука за п. 10 або її фармацевтично прийнятна сіль:



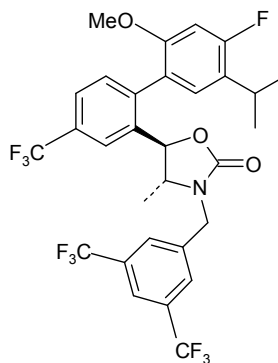
16. Сполука за п. 10 або її фармацевтично прийнятна сіль:



17. Сполука за п. 10 або її фармацевтично прийнятна сіль:



18. Сполука за п. 10 або її фармацевтично прийнятна сіль:



Даний винахід стосується класу хімічних сполук, які інгібують білок перенесення складного ефіру холестерину (СЕТР) і, отже, можуть знайти застосування для лікування і профілактики атеросклерозу.

Атеросклероз і його клінічні наслідки, коронарна хвороба серця (CHD), інсульт і захворювання периферичних судин, безсумнівно, являють собою величезний тягар для системи охорони здоров'я промислово розвиненого світу. Тільки у Сполучених Штатах Америки діагноз CHD був поставлений приблизно 13 мільйонам пацієнтів, і кожного року більше півмільйона смертей пов'язано з CHD. Крім того, очікується, що дані втрати будуть зростати у наступній чверті століття, як продовжує зростати поширення ожиріння і діабету.

Давно відомо, що у свавців зміни профілів ліпопротеїну у системі кровообігу корелюють з ризиком появи атеросклерозу і CHD. Клінічний успіх інгібіторів HMG-CoA редуктази, особливо статинів, для зниження коронарних нападів базується на зниженні у системі кровообігу ліпопротеїну низької щільності-холестерину (LDL-C), рівень якого прямо корелює з підвищеним ризиком атеросклерозу. Пізніше епідеміологічні дослідження показали обернене взаємовідношення між ліпопротеїном високої щільності-холестерином (HDL-C) і атеросклерозом, що привело до висновку, що низькі сироваткові рівні HDL-C пов'язані з підвищеним ризиком виникнення CHD.

Метаболічний контроль рівнів ліпопротеїну являє собою складний і динамічний процес, що включає множинну факторів. Одним важливим метаболічним контролем в організмі людини є білок перенесення складного ефіру холестерину (СЕТР), глікопротеїну плазми крові, який каталізує рух складного ефіру холестерину з HDL у ліпопротеїни, що містять ароВ, зокрема VLDL [див. Hesler, CB., et al. (1987) Purification and characterization of human plasma cholesteryl ester transfer protein. *J. Biol. Chem.* 262(5), 2275-2282]. У фізіологічних

умовах чиста реакція являє собою гетерообмін, в якому СЕТР переносить тригліцерид до HDL від ароВ-ліпопротеїнів і транспортує складний ефір холестерин} від HDL до ароВ-ліпопротеїну.

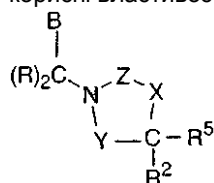
У людини СЕТР грає роль зворотного транспорту холестерину, процесу, за допомогою якого холестерин повертається у печінку з периферичних тканин. Примітно, що багато тварин не володіють СЕТР, включаючи тварин, які мають високі рівні HDL, і, як відомо, резистентні до коронарної хвороби серця, таких як гризуни [див. Guyard-Dangremont, V., et al., (1998) Phospholipid i cholesteryl ester transfer activities in plasma from 14 vertebrate species. Relation to atherogenesis susceptibility, *Comp. Biochem. Physiol. U Biochem. Mol. Biol.* 120(3), 517-525]. Були проведені численні епідеміологічні дослідження, що корелюють вплив природних варіацій в активності СЕТР по відношенню до ризику коронарної хвороби серця, включаючи дослідження невеликого числа відомих нульових мутацій людини [див. Hirano, K.-I., Yamashita, S. and Matsuzawa, Y. (2000) Pros and cons of inhibiting cholesteryl ester transfer protein, *Curr. Opin. Lipidol.* 11(6), 589-596]. Дані дослідження чітко продемонстрували зворотну кореляцію між концентрацією HDL-C у плазмі крові і активністю СЕТР [див. Inazu, A., et al. (2000) Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis, *Curr. Opin. Lipidol.* 11(4), 389-396], що привело до появи гіпотези, що фармакологічне інгібування активності СЕТР-ліпідного перенесення може виявитися сприятливим для людей за рахунок підвищення рівнів HDL-C при зниженні рівнів LDL.

Незважаючи на значний терапевтичний успіх, що представляють статини, такі як симвастатин (ZOCOR®), при лікуванні і профілактиці атеросклерозу і подальших випадків атеросклеротичного захворювання статини дозволяють досягти зниження ризику приблизно на одну третину. У наш час доступно декілька фармакологічних методів лікування, які позитивно підвищують рівні HDL-

С у системі кровообігу. Деякі статини та інші фібратори дають можливість обмеженого приросту HDL-С. Недоліком ніацину, який забезпечує більш ефективне лікування для підвищення рівнів HDL-С, що було підтверджено клінічно, є несхвалення пацієнтів, що пов'язано з побічними діями, такими як припливи крові. Агент, який безпечно і ефективно підвищує рівні HDL холестерину може бути рішенням важливої, але все ще не задоволеної потреби медицини, пропонуючи засоби фармакологічної терапії, які можуть значно поліпшити профілі ліпідів у системі кровообігу за рахунок механізму, який буде комплементарний існуючим методам лікування.

Нові класи хімічних сполук, які інгібують СЕТР, досліджуються у декількох фармацевтичних компаніях або знаходяться на стадії клінічних випробувань. У наш час на ринку немає інгібіторів СЕТР. Необхідні нові сполуки для того, щоб можна було виявити одну або декілька фармацевтичних сполук, які були б безпечними і ефективними. Описані у даній заявці сполуки являють собою дуже сильні інгібітори СЕТР.

Сполуки, які мають формулу I, включаючи фармацевтично прийнятні солі сполук, являють собою інгібітори СЕТР, що виявляють описані далі корисні властивості:



У сполуках формули I,

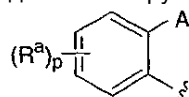
Y вибирають з -C(=O) і -(CRR¹);

X вибирають з -O-, -NH-, -N(C₁-C₅алкіл)- і -(CRR⁶);

Z вибирають з -C(=O)-, -S(O)₂- і -C(=N-R⁹)-, де R⁹ вибирають з групи, що складається з H, -CN і -C₁-C₅алкіл необов'язково заміщений 1-11 галогенами;

Кожний R незалежно вибирають з групи, що складається з H, -C₁-C₅алкілу і галогену, де -C₁-C₅алкіл необов'язково є заміщеним 1-11 галогенами;

B вибирають з групи, що складається з A¹ і A², де A¹ має структуру:



кожний з R¹ і R⁶ незалежно вибирають з H, -C₁-C₅алкілу, галогену і -(C(R)₂)_nA², де -C₁-C₅алкіл необов'язково є заміщеним 1-11 галогенами;

R² вибирають з групи, що складається з H, -C₁-C₅алкілу, галогену, A і -(C(R)₂)_nA², де -C₁-C₅алкіл необов'язково є заміщеним 1-11 галогенами;

де один з B і R² являє собою A¹; і один з B, R¹, R² і R⁶ являє собою A² або -(C(R)₂)_nA²; так що сполука формули I включає одну групу A¹ і одну групу A²;

A³ вибирають з групи, що складається з:

(а) ароматичного кільця, вибраного з фенілу і нафтілу;

(b) фенільного кінця, конденсованого з 5-7 членним неароматичним циклоалкільним кільцем, яке необов'язково включає 1-2 подвійних зв'язки;

(с) 5-6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, S, O і -N(O)-, і необов'язково також включає 1-3 подвійних зв'язки і карбонільну групу, де місце приєднання A³ до фенільного кільця, до якого приєднаний A³, являє собою атом вуглецю; і

(d) бензогетероциклічного кільця, що включає фенільне кільце, конденсоване з 5-6-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з O, N і S, і необов'язково також має 1-2 подвійних зв'язки (на додаток до подвійного зв'язку конденсованого фенільного кільця), де місце приєднання A³ до фенільного кільця, до якого приєднаний A³, являє собою атом вуглецю;

A² вибирають з групи, що складається з:

(а) ароматичного кільця, вибраного з фенілу і нафтілу;

(b) фенільного кінця, конденсованого з 5-7 членним неароматичним циклоалкільним кільцем, яке необов'язково включає 1-2 подвійних зв'язки;

(с) 5-6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, S, O і -N(O)-, і необов'язково також включає 1-3 подвійних зв'язки і карбонільну групу;

(d) бензогетероциклічного кільця, що включає фенільне кільце, конденсоване з 5-6-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 гетероатоми, незалежно вибрані з O, N і S, і необов'язково також має 1-2 подвійних зв'язки (на додаток до подвійного зв'язку конденсованого фенільного кільця);

(е) -C₃-C₈циклоалкільного кільця, що необов'язково має 1-3 подвійних зв'язки;

де кожний з A³ і A² необов'язково заміщений 1-5 замінними групами, незалежно вибраними з R^a;

Кожний R^a незалежно вибирають з групи, що складається з -C₁-C₆алкілу, -C₂-C₆алкєнілу, -C₂-C₆алкінілу, -C₃-C₈циклоалкілу, що необов'язково має 1-3 подвійних зв'язки, -O-C₁-C₆алкілу, -OC₂-C₆алкєнілу, -OC₂-C₆алкінілу, -OC₃-C₈циклоалкілу, що необов'язково має 1-3 подвійних зв'язки, -C(=O)C₁-C₆алкілу, -C(=O)C₃-C₈ циклоалкілу, -C(=O)H, -CO₂H, -CO₂C₁-C₆алкілу, -C(=O)SC₁-C₆алкілу, -NR³R⁴, -C(O)NR³R⁴, -NR³C(=O)OC₁-C₆алкілу, -NR³C(=O)NR³R⁴, -S(O)_xC₁-C₆алкілу, -S(O)_yNR³R⁴, -NR³S(O)_yNR³R⁴, галогену, -CN, -NO₂ і 5-6-членного гетероциклічного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, S і O, вказане гетероциклічне кільце також необов'язково містить карбонільну групу і також необов'язково включає 1-3 подвійних зв'язки, де місце приєднання вказаного гетероциклічного кільця до приєднаного кільця являє собою атом вуглецю, де вказане гетероциклічне кільце необов'язково заміщене 1-5 замінними групами, незалежно вибраними з галогену, -C₁-C₃алкілу і -OC₁-C₃алкілу, де -C₁-C₃алкіл і -OC₁-C₃алкіл необов'язково заміщені 1-7 галогенами;

де для сполук, в яких R^a вибирають з групи, що складається з -C₁-C₆алкілу, -C₂-C₆алкєнілу, -C₂-C₆алкінілу, -C₃-C₈циклоалкілу, що необов'язково має 1-3 подвійних зв'язки, -OC₁-C₆алкілу, -OC₂-

С₆алкенілу, -ОС₂-С₆алкінілу, -ОС₃-С₈циклоалкілу, що необов'язково має 1-3 подвійних зв'язки, -C(=O)C₁-С₆алкілу, -C(=O)C₃-С₈циклоалкілу, -CO₂C₁-С₆алкілу, -C(=O)SC₁-С₆алкілу, -NR³C(O)OC₁-С₆алкілу і -S(O_xC₁-С₆алкілу, R^a необов'язково заміщений 1-15 галогенами і необов'язково також заміщений 1-3 замінними групами, незалежно вибраними з (а) -ОН, (b) -CN, (с) -NR³R⁴, (d) -С₃-С₈ циклоалкілу, що необов'язково має 1-3 подвійних зв'язки і необов'язково заміщений 1-15 галогенами, (е) ОС₁-С₄алкілу, необов'язково заміщеного 1-9 галогенами і також необов'язково заміщеного 1-2 замінними групами, незалежно вибраними з ОС₁-С₂алкілу, (f) -ОС₃-С₈циклоалкілу, що необов'язково має 1-3 подвійних зв'язки і необов'язково заміщений 1-15 галогенами, (g) -CO₂H, (h) -C(=O)CH₃ і (i) -CO₂C₁-С₄алкілу, який необов'язково заміщений 1-9 галогенами;

за умови, що коли В являє собою А¹, Х і Y являють собою -CH₂-. Z являє собою -C(=O)-, R² являє собою А², і А² являє собою феніл, який має замісник R^a в 4-положенні, де R^a являє собою -ОС₁-С₆алкіл, який необов'язково заміщений 1-11 галогенами, то немає інших замісників R^a в А², де ці R^a вибирають з -ОС₁-С₆алкілу, -ОС₂-С₆алкенілу, -ОС₂-С₆алкінілу і -ОС₃-С₈циклоалкілу, що необов'язково має 1-3 подвійних зв'язки;

n дорівнює 0 або 1;

p являє собою ціле число від 0 до 4;

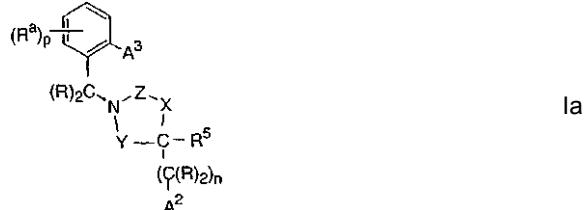
x дорівнює 0, 1 або 2;

y дорівнює 1 або 2;

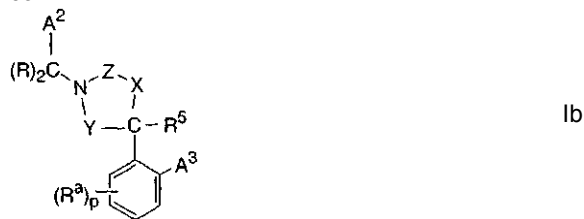
кожний з R³ і R⁴ незалежно вибирають з H, -C₁-С₅алкілу, -C(=O)C₁-С₅алкілу і -S(O)_yC₁-С₅алкілу, де -C₁-С₅алкіл у всіх випадках необов'язково заміщений 1-11 галогенами; і

R⁵ вибирають з групи, що складається з H, -ОН, -C₁-С₅алкілу і галогену, де -C₁-С₅алкіл необов'язково заміщений 1-11 галогенами.

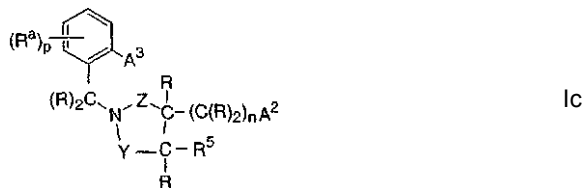
Багато сполук даного винаходу мають структуру, що відповідає формулі Ia, наведеній нижче, або її фармацевтично прийнятній солі



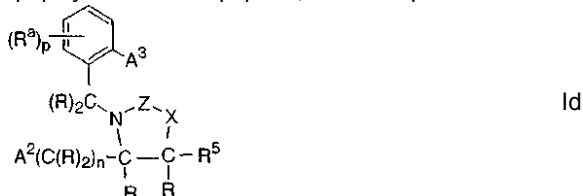
Багато сполук даного винаходу мають структуру формули Ib або її фармацевтично прийнятної солі



Багато інших сполук мають структуру формули Ic або її фармацевтично прийнятної солі



Інші сполуки даного винаходу мають структуру формули Id або її фармацевтично прийнятної солі



У багатьох сполуках формули I, Ia, Ib, Ic і Id, і їх фармацевтично прийнятних солях

А являє собою феніл, який необов'язково є заміщеним 1-4 замінними групами R^a, де R^a незалежно вибирають з -C₁-С₅алкілу, -ОС₁-С₃алкілу, -CO₂C₁-С₃алкілу, -CO₂H, галогену, -NR³R⁴, -C(=O)C₁-С₃алкілу, -C(=O)H, -C(=O)NR³R⁴, -SC₁-С₃алкілу, -C₂-С₃ алкенілу, -CN, -NO₂ і 1,2,4-оксадіазолілу, де -C₁-С₃алкіл і -C₁-С₅алкіл у всіх випадках необов'язково заміщені 1-6 замісниками, незалежно вибраними з 1-5 галогенів і однієї -ОН групи; і -C₂-С₃ алкеніл необов'язково заміщений 1-3 галогенами.

У багатьох сполуках формули I, Ia, Ib, Ic і Id, і їх фармацевтично прийнятних солях

А вибирають з групи, що складається з фенілу, циклогексилу і гетероциклічного 5-6-членного кільця, що включає 1-2 гетероатоми, які незалежно вибрані з O, N, S і -N(O)- і також необов'язково включають 1-3 подвійних зв'язки, де А² необов'язково заміщений 1-2 замінними групами, незалежно вибраними з -C₁-С₄алкілу, -ОС₁-С₃алкілу, -NO₂, -CN, -S(O)_xC₁-С₃алкілу, -NHS(O)₂C₁-С₃алкілу, -NR³R⁴, -NR³C(=O)R⁴, -C₂-С₃алкенілу, -C(=O)NR³R⁴, галогену і піридилу, де C₁-С₃алкіл, C₁-С₄алкіл, і C₂-С₃алкеніл у всіх випадках необов'язково заміщені 1-3 галогенами, за умови, що для сполук формули Ia, коли Х і Y являють собою CH₂, Z являє собою -C(=O)-, n дорівнює 0, і А² являє собою феніл, тоді число груп R^a, що містяться в А², які вибирають з -ОС₁-С₃алкілу, дорівнює 0 або 1.

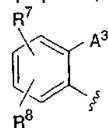
У багатьох сполуках формули I, Ia, Ib, Ic і Id, і їх фармацевтично прийнятних солях

кожний з R³ і R⁴ незалежно вибирають з H і -C₁-С₃алкілу.

о

У багатьох сполуках формули I, Ia, Ib, Ic і Id, і їх фармацевтично прийнятних солях p дорівнює 0-2.

У підгрупах сполук формули I, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі, А¹ являє собою



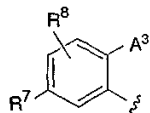
де кожний з R⁷ і R⁸ незалежно вибирають з групи, що складається з H, галогену, -NR³R⁴, -C₁-С₃алкілу, -ОС₁-С₃алкілу, -CN, -NO₂ і піридилу, де у всіх випадках C₁-С₃алкіл необов'язково заміщений 1-3 галогенами.

У підгрупах сполук формули I, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі, A^2 вибирають з групи, що складається з фенілу, піридилу і циклогексилу, де A^2 необов'язково заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними з $-C_1-C_4$ алкілу, $-OC_1-C_4$ алкілу, $-NO_2$, $-CN$ і галогену, де C_1-C_4 алкіл у всіх випадках необов'язково заміщений 1-3 галогенами, за умови, що для сполук формули Ia, якщо X і Y являють собою CH_2 , Z являє собою $-(C=O)-$, і A^2 являє собою феніл, то число груп R^d , що містяться в A^2 , які вибирають з OC_1-C_4 алкіл), необов'язково заміщеного 1-3 галогенами, дорівнює 0 або 1.

В інших підгрупах A^2 необов'язково заміщений 1-2 замісниками групами, незалежно вибраними з галогену, $-C_1-C_4$ алкілу і $-CN$, де $-C_1-C_4$ алкіл необов'язково заміщений 1-3 галогенами.

У багатьох варіантах здійснення винаходу, як описано вище, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі

A^1 являє собою



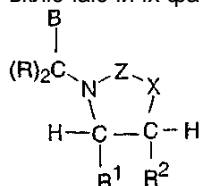
де R^7 вибирають з H , галогену, $-NR^3R^4$, $-C_1-C_3$ алкілу, $-OC_1-C_3$ алкілу, $-CN$, $-NO_2$ і піридилу, де у всіх випадках C_1-C_3 алкіл необов'язково заміщений 1-3 галогенами; і

R^8 вибирають з групи, що складається з H , галогену, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ і $-OCF_3$.

У багатьох переважних варіантах здійснення винаходу, A^3 являє собою феніл, який заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з C_1-C_4 алкілу, OC_1-C_4 алкілу, $-CN$, Cl , F , $-C(=O)CH_3$, $-CH=CH_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-S-CH_3$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, і $-C(=O)NR^3R^4$, де C_1-C_4 алкіл і OC_1-C_4 алкіл необов'язково заміщені 1-5 F замісниками і необов'язково також заміщені однією групою $-OH$.

В інших варіантах здійснення, A^3 являє собою феніл, який заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з Cl , F , $-C_1-C_4$ алкілу і $-OC_1-C_4$ алкілу, де $-C_1-C_4$ алкіл і $-OC_1-C_4$ алкіл необов'язково заміщені 1-5 F .

Переважна підгрупа сполук має формулу Ie, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі

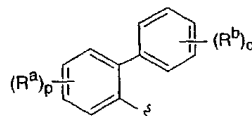


Ie

У сполуках формули Ie, X вибирають з групи, що складається з $-O-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_5$ алкіл)-і $-(CH_2)-$; Z вибирають з групи, що складається з $-C(=O)-$, $-S(O)_2-$, і $-C(=N-R^9)-$, де R^9 вибирають з групи, що складається з H , $-CN$ і C_1-C_5 алкілу, необов'язково заміщеного 1-11 галогенами;

Кожний R незалежно вибирають з групи, що складається з H і $-CH_3$;

B вибирають з групи, що складається з A^1 і A^2 , де A^1 має структуру:



R^1 вибирають з групи, що складається з H , $-C_1-C_5$ алкілу і $-(C(R)_2)_nA^2$, де $-C_1-C_5$ алкіл необов'язково заміщений 1-11 галогенами;

R^2 вибирають з групи, що складається з H , $-C_1-C_5$ алкілу, A і $-(C(R)_2)_nA^2$, де C_1-C_5 алкіл необов'язково заміщений 1-11 галогенами;

Коли один з B і R^2 являє собою A^1 ; і один з B , R^1 і R^2 являє собою A^2 або $-(C(R)_2)_nA^2$; так що сполука формули Ie включає одну групу A^1 і одну групу A^2 ;

A^2 вибирають з групи, що складається з фенілу, циклогексилу і піридилу, де A^2 необов'язково заміщений 1-2 замісниками групами, незалежно вибраними з галогену, $-C_1-C_4$ алкілу і $-CN$, де $-C_1-C_4$ алкіл необов'язково заміщений 1-3 галогенами;

Кожний R^a незалежно вибирають з групи, що складається з $-C_1-C_3$ алкілу і галогену, де $-C_1-C_3$ алкіл необов'язково заміщений 1-3 галогенами;

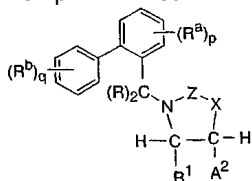
Кожний R^b незалежно вибирають з групи, що складається з Cl , F , $-C_1-C_4$ алкілу і $-OC_1-C_4$ алкілу, де $-C_1-C_4$ алкіл і $-OC_1-C_4$ алкіл необов'язково заміщені 1-5 F ;

n дорівнює 0 або 1;

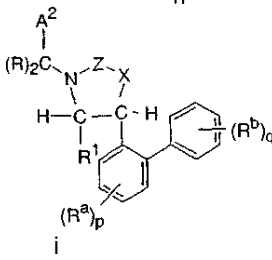
p являє собою ціле число від 0 до 2; і

q являє собою ціле число від 0 до 3.

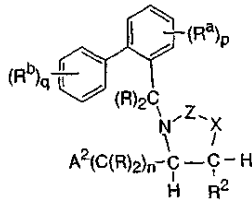
Підгрупи сполук, що мають формулу Ie, включають сполуки формули If, Ig і Ih і їх фармацевтично прийнятні солі.



If



Ig



Ih

У сполуках формули If, Ig і Ih кожний з R^1 і R^2 незалежно вибирають з H і $-C_1-C_5$ алкілу, де $-C_1-C_5$ алкіл необов'язково заміщений 1-11 галогенами.

У підгрупах описаних вище сполук A^2 може бути вибраний з групи, що складається з фенілу, циклогексилу і піридилу, де A^2 необов'язково заміщений 1-2 замісниками групами, незалежно вибраними з галогену, $-CH_3$, $-CF_3$ і $-CN$.

У підгрупах описаних вище сполук кожний R^a незалежно вибирають з групи, що складається з $-CF_3$ і Cl .

У підгрупах описаних вище сполук кожний R незалежно вибирають з групи, що складається з -C₁-C₃алкілу -OCH₃ і F.

У підгрупах описаних вище сполук кожний R¹ і R² незалежно вибирають з групи, що складається з H і -C₁-C₂алкілу.

У підгрупах описаних вище сполук X вибирають з -O-, -NH-, -N(CH₃)- і -CH₂-.

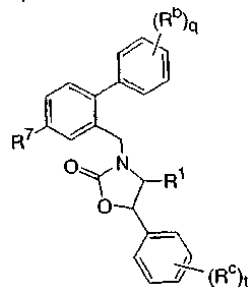
У підгрупах описаних вище сполук Z вибирають з групи, що складається з -C(=O)-, -S(O)₂- і -C(=N-CN)-.

У підгрупах описаних вище сполук n дорівнює 0 або 1.

У підгрупах описаних вище сполук p дорівнює 1.

У підгрупах описаних вище сполук q дорівнює 2 або 3.

Підгрупа визначених раніше сполук включає сполуки, що мають формулу li, і їх фармацевтично прийнятні солі.

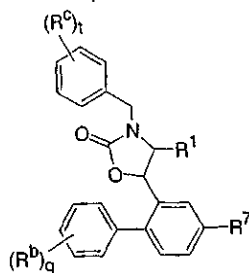


li

У формулі li R⁷ вибирають з групи, що складається з Cl і -CF₃;

R^c вибирають з групи, що складається з галогену, -CH₃ -CF₃ і -CN; і t являє собою ціле число від 0 до 2. Інші групи є такими, як визначено раніше.

Підгрупа визначених раніше сполук включає сполуки, що мають формулу lj, або їх фармацевтично прийнятні солі.



lj

У формулі lj R⁷ вибирають з групи, що складається з Cl і -CF₃;

R^c вибирають з групи, що складається з галогену, -CH₃ -CF₃ і -CN; і t являє собою ціле число від 0 до 2. Інші групи є такими, як визначено раніше.

Визначення

"Ac" являє собою ацетил, який являє собою CH₃C(=O)-.

Термін "алкіл" означає насичені вуглецеві ланцюги, які можуть бути лінійними або розгалуженими або їх комбінацією, якщо вуглецевий ланцюг не визначений інакше. Інші групи, що мають префікс «алк», такі як «алкокси» і «алканоїл» також можуть бути лінійними або розгалуженими або їх комбінацією, якщо вуглецевий ланцюг не визначений інакше. Приклади алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор- і трет-

бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл і тому подібні.

«Алкіленові» групи являють собою алкільні групи, які є дифункціональними, а не монофункціональними. Наприклад, метил являє собою алкільну групу, і метилен (-CH₂-) являє собою відповідну алкіленову групу.

Термін "алкеніл" означає вуглецеві ланцюги, які містять принаймні один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, і які можуть бути лінійними або розгалуженими або їх комбінаціями. Приклади алкенілу включають вініл, аліл, ізопропеніл, пентеніл, гексеніл, гептеніл, 1-пропеніл, 2-бутеніл, 2-метил-2-бутеніл і тому подібні.

Термін "алкініл" означає вуглецеві ланцюги, які містять принаймні один потрібний зв'язок вуглець-вуглець, і які можуть бути лінійними або розгалуженими або їх комбінаціями. Приклади алкінілу включають етиніл, пропаргіл, 3-метил-1-пентиніл, 2-гептиніл і тому подібні.

Термін "циклоалкіл" означає насичене карбоциклічне кільце, що має від 3 до 8 атомів вуглецю, якщо не вказано іншого (наприклад, циклоалкіл може бути визначений як такий, що має один або декілька подвійних зв'язків). Термін також включає циклоалкільне кільце, конденсоване з арильною групою. Приклади циклоалкілу включають циклопропіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил і тому подібні. Термін "циклоалкеніл" означає неароматичне карбоциклічне кільце, що має один або декілька подвійних зв'язків.

Термін «арил» (і «арилени»), коли він використовується для опису замісника або групи у структурі, означає моноциклічну або біциклічну сполуку, в якій кільця є ароматичними і яка містить тільки кільцеві атоми вуглецю. Термін «арил» також може стосуватися арильної групи, яка є конденсованою з циклоалкілом або гетероциклом. Переважні «арили» являють собою феніл і нафтил. Феніл звичайно являє собою найбільш переважну арильну групу.

"EDC" являє собою 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодімід.

Терміни "гетероцикліл", "гетероцикл" і "гетероциклічний" означають повністю або частково насичене або ароматичне 5-6-членне кільце, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з N, S і O, якщо не вказано іншого.

"Бензогетероцикл" являє собою фенільне кільце, конденсоване з 5-6-членним гетероциклічним кільцем, що має 1-2 гетероатоми, кожний з яких являє собою O, N або S, де гетероциклічне кільце може бути насиченим або ненасиченим. Приклади включають індол, бензофуран, 2,3-дигідробензофуран і хінолін.

"DIPEA" являє собою діізопропілетиламін.

"Галоген" включає фтор, хлор, бром і йод.

"HOBt" являє собою 1-гідроксибензотриазол.

"IPAC" являє собою ізопропілацетат.

"Me" являє собою метил.

"Амін Вейнреба" являє собою N,O-диметилгідроксиламін.

Мається на увазі, що термін «композиція», як у випадку фармацевтичної композиції, охоплює продукт, що включає активний(і) інгредієнт(и) та інертний інгредієнт, який складає носій, а також

будь-який продукт, який виникає, прямо або опосередковано, при об'єднанні, комплексоутворенні або агрегації двох або більше інгредієнтів або при дисоціації одного або більше інгредієнтів або внаслідок інших типів реакцій або взаємодій одного або декількох інгредієнтів. Відповідно фармацевтичні композиції за даним винаходом охоплюють будь-яку композицію, одержану змішуванням сполуки за даним винаходом і фармацевтично прийнятної носія.

Замісник «тетразол» означає замінну групу 2Н-тетразол-5-іл і її таутомери.

Оптичні ізомери - діастереомери - геометричні ізомери - таутомери

Сполуки формули I можуть містити один або більше асиметричних центрів і можуть існувати у вигляді рацематів, рацемічних сумішей, окремих енантіомерів, діастереомерних сумішей та індивідуальних діастереомерів. Мається на увазі, що даний винахід охоплює всі такі ізомерні форми сполук формули I. Якщо структури зображені у стереохімічному представленні, то вони також включають інші стереохімічні структури, такі як енантіомери, інші діастереоізомери (де можливі діастереоізомери) і суміші енантіомерів і/або діастереомерів, включаючи рацемічні суміші.

Деякі описані тут сполуки можуть містити олефінові подвійні зв'язки, і, якщо не вказано іншого, мається на увазі, що вони включають як E, так і Z геометричні ізомери.

Деякі описані тут сполуки можуть існувати у вигляді таутомерів. Прикладом є кетон і його енольна форма, що відомо як кето-енольна таутомерія. Сполуки формули I охоплюють індивідуальні таутомери, а також їх суміші.

Сполуки формули I, що мають один або більше асиметричних центрів, можуть бути розділені на діастереоізомери, енантіомери і тому подібне, методами, добре відомими у даній галузі.

Альтернативно, енантіомери та інші сполуки з хіральними центрами можуть бути синтезовані шляхом стереоспецифічного синтезу з використанням оптично чистих вихідних речовин і/або реагентів відомої конфігурації.

Деякі з біфенільних і біарильних сполук у даному описі спостерігаються у спектрі ЯМР у вигляді суміші атропоізомерів (ротамери). Сполуки за даним винаходом охоплюють індивідуальні атропоізомери, а також їх суміші.

Солі

Термін «фармацевтично прийнятні солі» стосується солей, одержаних з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ і кислот, включаючи неорганічні або органічні основи і неорганічні або органічні кислоти. Солі, одержані з неорганічних основ, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, двовалентного заліза, тривалентного заліза, літію, магнію, тривалентного марганцю, двовалентного марганцю, калію, натрію, цинку і тому подібного. Особливо переважними є солі амонію, кальцію, магнію, калію і натрію. Солі у твердому вигляді можуть існувати у вигляді більш ніж однієї кристалічної структури і також можуть бути у вигляді гідратів. Солі, одержані з фармацевтично прийнятних органічних і нетоксичних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амі-

нів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічних амінів та іонообмінних смол, таких як аргінін, бетаїн, кафеїн, холін, N,N'-дибензилетилендіамін, дітиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабрамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінні смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін і тому подібні.

Коли сполуки за даним винаходом є основними, солі можуть бути одержані з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи неорганічні і органічні кислоти. Такі кислоти включають оцтову, бензолсульфонову, бензойну, камфорсульфонову, лимонну, етансульфонову, фумарову, глюконову, глутамінову, бромистоводневу, хлористоводневу, ізетіонову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдалеву, метансульфонову, слизову, азотну, памову, пантотенову, фосфорну, бурштинову, сірчану, винну, п-толуолсульфонову кислоту і тому подібні. Особливо переважними є лимонна, бромистоводнева, хлористоводнева, малеїнова, фосфорна, сірчана і винна кислоти.

Потрібно розуміти, що як використано у даному описі, мається на увазі, що посилання на сполуки формули I також включають посилання на їх фармацевтично прийнятні солі.

Метаболіти-проліки

Терапевтично активні метаболіти, коли самі метаболіти потрапляють в об'єм заявленого винаходу, також являють собою сполуки за даним винаходом. Проліки, які являють собою сполуки, що перетворюються у заявлені сполуки при введенні пацієнту або після введення пацієнту, також являють собою сполуки за даним винаходом.

Застосування

Сполуки за даним винаходом являють собою сильні інгібітори СЕТР. Отже, вони можуть використовуватися при лікуванні захворювань і станів, які піддаються лікуванню інгібіторами СЕТР.

Один аспект даного винаходу стосується способу лікування або зниження ризику розвитку захворювання або стану, який піддається лікуванню або профілактиці за допомогою інгібування СЕТР, шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом пацієнту, який потребує лікування. Пацієнт являє собою людину або ссавця і найчастіше людину. Термін «терапевтично ефективна кількість» являє собою кількість сполуки, яка є ефективною для одержання бажаного клінічного результату при лікуванні конкретного захворювання.

Захворювання або стани, які можна лікувати за допомогою сполук за даним винаходом, або ризик розвитку яких у пацієнта може знизитися внаслідок лікування сполуками за даним винаходом, включають: атеросклероз, периферичні судинні захворювання, дисліпідемію, гіпербеталіпопротеїнемію, гіпоальбальбемію, гіпертригліцеридемію, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, спадкову гіперхолестеринемію, серцево-судинні порушення, стенокардію, ішемічну хворобу, ішемічну хворобу серця, інсульт, інфаркт міокарда, реперфузійне пошкодження, ангіопластичний рестеноз,

гіпертензію, судинні ускладнення при діабеті, ожиріння і ендотоксемію.

Очікується, що сполуки за даним винаходом будуть особливо ефективні для підвищення HDL-C і/або збільшення співвідношення HDL-C до LDL-C. Такі зміни у концентраціях HDL-C і LDL-C можуть бути сприятливими для лікування атеросклерозу, зниження або зміни у зворотний бік процесу розвитку атеросклерозу, зниження ризику розвитку атеросклерозу або запобігання виникненню атеросклерозу.

Введення і діапазони дозування

Для забезпечення ссавця, особливо людини, ефективною дозою сполуки за даним винаходом можна використовувати будь-який придатний шлях введення. Наприклад, можна використовувати пероральний, ректальний, зовнішній, парентеральний, очний, легеневий, назальний і тому подібні шляхи введення. Препаративні лікарські форми включають таблетки, пілюлі, дисперсії, суспензії, розчини, капсули, креми, мазі, аерозолі і тому подібні. Переважно сполуки формули I вводять перорально.

Ефективне дозування використовуваного активного інгредієнта може змінюватися в залежності від конкретної використовуваної сполуки, способу введення, стану, що піддається лікуванню, і тяжкості стану, що піддається лікуванню. Таке дозування легко може бути встановлене фахівцем у даній галузі.

При лікуванні захворювань, для яких призначені сполуки формули I, загальні задовільні результати одержують у тому випадку, коли сполуки за даним винаходом вводять у добовій дозі від приблизно 0,01 міліграма до приблизно 100 міліграмів на кілограм ваги тіла тварини або людини, що переважно вводиться у вигляді разової добової дози або у вигляді розділених доз від двох до шести разів на день, або у вигляді форми з уповільненим вивільненням. У випадку дорослої людини вагою 70 кілограмів, загальна добова доза звичайно буде складати приблизно від 0,5 міліграма до приблизно 500 міліграмів. Для особливо сильної сполуки дозування для дорослої людини може бути всього лише 0,1мг. Режим дозування можна регулювати у даному діапазоні або навіть за межами даного діапазону для забезпечення оптимальної терапевтичної реакції у відповідь.

Пероральне введення звичайно здійснюють з використанням таблеток. Приклади дозування у таблетках становлять 0,5мг, 1мг, 2мг, 5мг, 10мг, 25мг, 50мг, 100мг, 250мг і 500мг. Інші пероральні форми також можуть мати таке ж дозування (наприклад, капсули).

Фармацевтичні композиції

Інший аспект даного винаходу складають фармацевтичні композиції, які включають сполуку формули I і фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтичні композиції за даним винаходом включають сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль як активний інгредієнт, а також фармацевтично прийнятний носій і необов'язково інші лікарські інгредієнти. Термін «фармацевтично прийнятні солі» стосується солей, одержаних з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот, включаючи неорганічні основи або

кислоти і органічні основи або кислоти. Фармацевтична композиція також може включати проліки або їх фармацевтично прийнятну сіль, якщо вводять проліки. Фармацевтична композиція також може складатися по суті зі сполуки формули I і фармацевтично прийнятного носія без інших лікарських інгредієнтів.

Композиції включають композиції, придатні для перорального, ректального, зовнішнього, парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове і внутрішньовенне), очного (офтальмологічного), легеневого (назальна або булакальна інгаляція) або назального введення, хоча найбільш придатний шлях введення у будь-якому конкретному випадку буде залежати від природи і тяжкості стану, що піддається лікуванню, і від природи активного інгредієнта. Вони можуть зручним чином існувати у вигляді одиничних препаративних лікарських форм і можуть бути одержані будь-яким зі способів, добре відомих у галузі фармацевтики.

При практичному використанні сполуки формули I можна об'єднувати у вигляді однорідної суміші активного інгредієнта з фармацевтичним носієм відповідно до звичайних методів фармацевтичного компаундування. Носій може приймати множини видів в залежності від форми препарату, необхідної для введення, наприклад, перорального або парентерального (включаючи внутрішньовенне). При одержанні композицій для пероральних препаративних лікарських форм, можна використовувати будь-яке зі звичайних фармацевтичних середовищ, таких як, наприклад, вода, гліколи, масла, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники і тому подібні у випадку пероральних рідких препаратів, таких як, наприклад, суспензії, еліксири і розчини, або носії, такі як крохмалі, цукри, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранулюючі агенти, змащувальні речовини, зв'язувальні речовини, дезінтегруючі агенти і тому подібні у випадку пероральних твердих препаратів, таких як, наприклад, порошки, тверді і м'які капсули і таблетки, де тверді пероральні препарати більш переважні у порівнянні з рідкими препаратами.

Завдяки легкості введення, таблетки і капсули являють собою найбільш переважні пероральні стандартні дозовані лікарські форми, в яких очевидно використовуються тверді фармацевтичні носії. За бажанням, таблетки можуть бути покриті оболонкою за допомогою стандартних водних або неводних способів. Такі композиції і препарати повинні містити щонайменше 0,1 процента активної сполуки. Процент активної сполуки у даних композиціях може, звичайно, змінюватися і переважно складає від приблизно 2 процентів до приблизно 60 процентів за вагою від стандартної форми. Кількість активної сполуки у таких терапевтично використовуваних композиціях є такою, що одержують ефективне дозування. Активні сполуки також можна вводити внутрішньоназально, наприклад, у вигляді рідких крапель або спрею.

Таблетки, пілюлі, капсули і тому подібні можуть також містити зв'язувальну речовину, таку як трагакантова камедь, аравійська камедь, кукурудзяний крохмаль або желатин; ексципієнти, такі як

дикальційфосфат; дезінтегруючий агент, такий як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альгінова кислота; змащувальну речовину, таку як стеарат магнію; і підсолоджувач, такий як сахароза, лактоза або сахарин. Коли одинична препаративна лікарська форма являє собою капсулу, вона може містити, на додаток до матеріалів згаданого вище типу, рідкий носій, такий як жирне масло.

Різні інші матеріали можуть бути присутніми як оболонка або для модифікації фізичних властивостей одиничної препаративної лікарської форми. Наприклад, таблетка може бути покрита шелаком, цукром або і тим, і іншим. Сироп або еліксир можуть містити, на додаток до активного інгредієнту, сахарозу як підсолоджувач, метил і пропілпратени як консерванти, барвник і ароматизатор, такий як вишневий або апельсиновий ароматизатор.

Сполуки формули I також можна вводити парентерально. Розчини або суспензії даних активних сполук можуть бути одержані у воді, придатним чином змішаній з поверхнево-активною речовиною, такою як гідроксипропілцелюлоза. Дисперсії також можуть бути одержані у гліцерині, рідких поліетиленгліколях і їх сумішах у маслах. При звичайних умовах зберігання і використання дані препарати містять консервант для запобігання росту мікроорганізмів.

Фармацевтичні форми, придатні для застосування у вигляді ін'єкцій включають стерильні водні розчини або дисперсії і стерильні порошки для приготування для негайного застосування стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкцій. У всіх випадках форма повинна бути стерильною і повинна бути рідкою у такій мірі, щоб була можливість легкого введення шприцом. Вона повинна бути стабільною в умовах виготовлення і зберігання і повинна бути захищена від забруднюючої дії мікроорганізмів, таких як бактерії і гриби. Носій може являти собою розчинник або середовище для дисперсії, що містить, наприклад, воду, етанол, багатоатомний спирт (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь), їх придатні суміші і рослинні олії. Комбінована терапія

Сполуки за винаходом (наприклад такі, що мають формулу I і Ia-lj) можна використовувати у поєднанні з іншими лікарськими засобами, які також можна використовувати для лікування або полегшення перебігу захворювань або станів, для яких використовуються сполуки формули I. Такі інші лікарські засоби можна вводити з використанням шляху введення і у кількості, що звичайно використовуються для цих цілей, одночасно або послідовно разом зі сполукою формули I.

Терапевтичні сполуки, які можна вводити разом зі сполуками за даним винаходом, включають сполуки, які можна використовувати для поліпшення ліпідного профілю пацієнта (тобто підвищення HDL-C і зниження LDL-C). Переважними сполуками є статини, включаючи симвастатин, ловастатин, розувастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, ривастатин, ітавастатин і ZD-4522.

Аналіз CETP

Безперервний аналіз *in vitro* для визначення IC₅₀ з метою виявлення сполук, які є інгібіторами

CETP, був здійснений на основі модифікації способу, описаного Epps та іншими з використанням BODIPY®-CE як ліпідного донора складного ефіру холестерину. [Див. Epps et al. (1995) Method for measuring the activities of cholesterol ester transfer protein (lipid transfer protein), Chem. Phys. Lipids. 77, 51-63].

Частинки, використані у даному аналізі, створювали з наступних джерел: синтетичні частинки донори HDL, що містять DOPC (Діолеїл Фосфатидил Холін) BODIPY®-CE (Molecular Probes C-3927), триолеїн (тригліцерид) і apoHDL по суті створювали за допомогою зондової обробки ультразвуком, як описано Epps та ін., але з додаванням не здатної до дифузії молекули-гасника. дабцилдицетиламід, для зниження фонові флуоресценції. Дабцилдицетиламід одержували шляхом нагрівання дабцил н-сукциніміду з дицетиламіном у ДМФ при 95°C протягом ночі у присутності як каталізатора діізопропіламіну. Природні ліпопротеїни крові людини використовували як акцепторні частинки. Частинки, які мають щільність менше 1,063 г/мл збирали шляхом ультрацентрифугування. Дані частинки включають VLDL, IDL і LDL. Концентрації частинок виражали у перерахунку на концентрацію білка, визначену аналізом BCA (Pierce, США). Частинки зберігали при 4°C до використання.

Аналізи проводили у чорних 96-ямкових планшетах Dynex Microfluor 2 з U-дном (каталожний №7205). Одержували «коктейль» для аналізу, що містить CETP, буфер 1X CETP (50мМ Tris, pH7,4, 100мМ NaCl, 1мМ EDTA) і половину кінцевої концентрації акцепторних частинок, і 100мкл «коктейлю» для аналізу додавали у кожну ямку планшета. Сполуки, що тестуються, у ДМСО додавали в об'ємі 3мкл. Вміст планшетів перемішували з використанням струшуючого пристрою для планшетів і потім інкубували при 25°C протягом 1 години. Готували другий «коктейль» для аналізу, що містить донорні частинки, акцепторні частинки, що залишилися, і буфер 1X CETP. У реакційні ямки для початку аналізу додавали 47мкл другого «коктейлю» для аналізу. Аналізи проводили при 25°C у кінцевому об'ємі 150мкл. Кінцеві концентрації речовини складали: 5нг/мкл донорних частинок, 30нг/мкл акцепторних частинок (кожна виражена за вмістом білка), буфер 1X CETP, 0,8нМ рекомбінантного CETP людини (експресованого у клітинах CHO і частково очищеного) і до 2% ДМСО, коли використовувалися сполуки, що тестуються. Аналізи проводили на флуоресцентному планшетному рідері (Molecular Devices Spectramax GeminiXS), встановленому на 45-хвилинний кінетичний прохід при 25°C. який зчитував показання для кожного зразка кожні 45 секунд при Ex=480нм, Em=511нм, з відсічним фільтром при 495нм, з встановленням електронної лампи фотопомножувача на середнє значення, калібруванням і при 6 зчитуваннях/ямку.

Дані оцінювали шляхом одержання початкової швидкості, вираженої у відносних одиницях флуоресценції за секунду, для псевдолінійної частини кривої, часто 0-500 або 1000 секунд. Порівняння швидкостей для зразків з інгібіторами відносно зразків без інгібіторів (тільки ДМСО) як позитивний

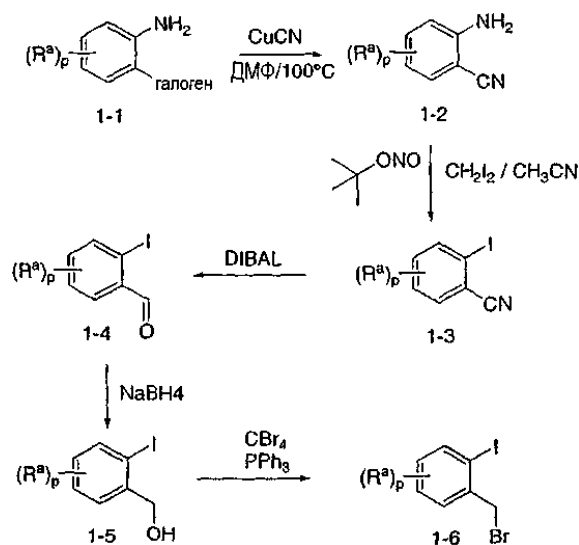
контроль давало процент інгібування. Графік процента інгібування відносно логарифма концентрації інгібітору, що відповідає сигмоїдальному 4-параметровому рівнянню, використовували для розрахунку IC_{50} .

Приклади

Подані далі схеми і приклади наведені для того, щоб винахід був більш повно оцінений і зрозумілий. Вихідні речовини одержують з використанням відомих способів або так, як показано нижче.

Приклади не треба розглядати як такі, що обмежують винахід яким-небудь чином. Об'єм винаходу визначає додана формула винаходу. Сполуки за винаходом мають величину IC_{50} , виміряну за допомогою описаного вище методу аналізу, яка менше або дорівнює 50 мкМ.

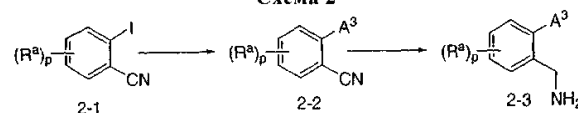
Схема 1



Проміжні сполуки 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 і 1-6, використані у даному винаході, можуть бути придбані у готовому вигляді або одержані, як показано на схемі 1. Придатним чином заміщений 2-галогенанілін 1-1, де R^a і p є такими, як визначено у формулі винаходу, і де галоген переважно являє собою йод або бром, обробляють $CuCN$ у ДМФ при підвищеній температурі, одержуючи відповідний 2-ціаноанілін. Альтернативно, нітрил може бути одержаний обробкою сполуки 1-1 KCN і CuI у присутності солі паладію (II) або у присутності деяких комплексів міді або нікелю (див.: [Smith, M. B. i March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., John Wiley i Sons, New York, p.867 (2001)] і процитовані там посилання). Йодиди 1-3 одержують обробкою 1-2 ізоаміlnітрином, н-пентилнітрином, трет-бутилнітрином або тому подібними сполуками у присутності дийодметану (див., наприклад, [Smith et al., J. Org. Chem. 55, 2543, (1990)] і процитовані там посилання) або за відсутності розчинника або у розчиннику, такому як ТГФ або ацетонітрил. Альтернативно, йодид може бути одержаний за допомогою початкового утворення солі діазонію з використанням ізоаміlnітриту, н-пентилнітриту, трет-бутилнітриту, нітриту натрію, азотистої кислоти або тому подібного з подальшим нагріванням у присутності йоду або солі йоду, такої як йодид міді, йодид натрію, йодид калію, йодид тетрабутиламонію або тому подібних.

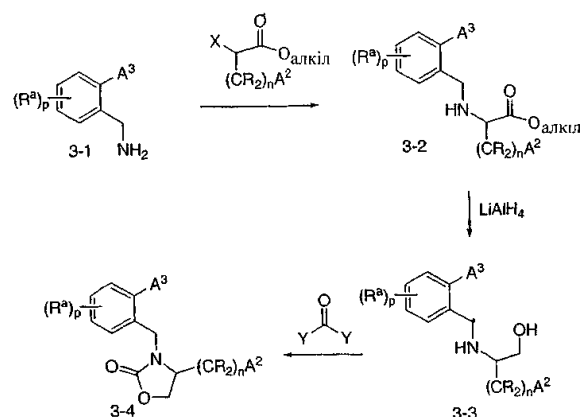
Відновлення 1-3 з використанням DIBAL у дихлорметані дає альдегід 1-4. Відновлення альдегіду 1-4 боргїдром натрію або тому подібним у метанолі або етанолі, або тому подібному, дає спирт 1-5. Обробка 1-5 чотирибромистим вуглецем і трифенілфосфіном у таких розчинниках як дихлорметан, дихлоретан або тому подібних дає бромистий бензил 1-6 (див.: [Smith, M. B. i March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., John Wiley i Sons, New York, pp.518-519 (2001)] і процитовані там посилання).

Схема 2



Проміжні сполуки 2-2 і 2-3 за даним винаходом, де R^a , p і A^3 є такими, як визначено у формулі винаходу, можуть бути одержані, як показано на схемі 2. 2-Ціанойодбензоли можуть бути придбані у готовому вигляді або одержані відповідно до способів, показаних на схемі 1. Сполуки 2-2 одержують реакціями Сузукі або Стілліє. Або їх варіаціями з використанням каталізованого паладієм крос-сполучення йодиду 2-1 з відповідним чином заміщеними арил- або гетероарил-бороноювою кислотою, складним ефіром боронової кислоти або триалкілоловом, як описано [Miyaua et al., Chem. Rev. 95, 2457 (1995)] і процитованих там посиланнях і як описано [Smith, M. B. i March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., John Wiley i Sons, New York, pp.868-869 (2001)] і процитованих там посиланнях. Відновлення нітриту 2-2 проводять з використанням літійалюмінігїдриду у діетиловому ефірі, одержуючи 2-амінометиланілін 2-3. Альтернативно, нітрил можна відновити з використанням паладію-на-вугіллі або нікелю Ренея в атмосфері водню у метанолі, етанолі або тому подібному. Інші способи відновлення нітрильної групи в амінометильну можна знайти у [Smith, M. B. i March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., John Wiley i Sons, New York, p.1204 (2001)] і процитованих там посиланнях.

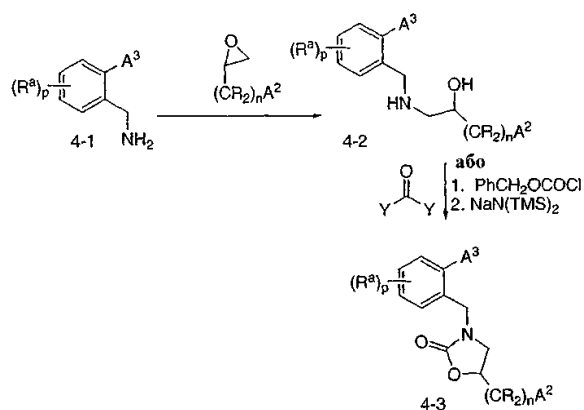
Схема 3



Сполуки 3-4 за даним винаходом, де R , R^a , p , A^2 , A^3 і n є такими, як визначено у формулі винаходу, можуть бути одержані відповідно до способу, показаного на схемі 3. Бензиламіни 3-1 можуть бути придбані у готовому вигляді або одержані відповідно до способів, показаних на схемі 2. Вза-

ємодія 3-1 з відповідним чином заміщеним алкілацетатом, що містить відхідну групу у положенні 2, приводить до вторинного аміну 3-2. Алкілацетати можуть бути придбані у готовому вигляді або одержані з використанням відомих способів. Переважна відхідна група являє собою бром або йод, але також може являти собою мезилат, тозилат або тому подібні, а розчинник може являти собою дихлорметан, дихлоретан, тетрагідрофуран, диметоксіетан або тому подібні. Реакцію можна проводити у присутності або за відсутності основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін або тому подібних. Відновлення складноєфірної функціональної групи у 3-2 приводить до аміноспирту 3-3. Переважним відновником є LiAlH_4 , у такому розчиннику як простий ефір, тетрагідрофуран, диметоксіетан, діоксан або тому подібних. Інші способи відновлення складного ефіру можна знайти у [Smith, M. B. і March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., John Wiley і Sons, New York, p.1551]. Аміноспирт 3-3 можна піддати циклізації в оксазолідинон 3-4 з використанням фосгену ($\text{Y}=\text{Cl}$) або еквівалента фосгену, такого як трифосген ($\text{Y}=\text{OCCl}_3$), або карбонілдіімідазолу ($\text{Y}=\text{імідазол}$) або тому подібного, у такому розчиннику як дихлорметан, дихлоретан, тетрагідрофуран, диметоксіетан або тому подібних, у присутності основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін або тому подібного. Енантіочисті продукти можуть бути одержані за допомогою хіральної хроматографії.

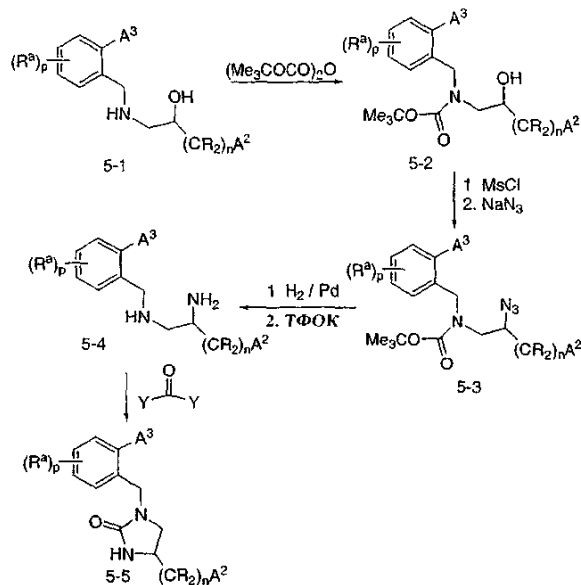
Схема 4



Сполуки 4-3 за даним винаходом, де R, R^a , p, A^2 , A^3 і n є такими, як визначено у формулі винаходу, можуть бути одержані відповідно до способу, показаного на схемі 4. Придатним чином заміщений бензиламін 4-1 може бути підданий взаємодії з відповідним чином заміщеним оксираном з утворенням аміноспирту 4-2. Оксирани можуть бути придбані у готовому вигляді або одержані з відповідного альдегіду та іліду сірки, як описано в ["March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., John Wiley і Sons, New York, p.1247]. Альтернативно, епоксид може бути одержаний епоксидуванням олефіну, циклізацією галогенгідрину або 1,2-діолу або іншими способами, описаними в ["March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., John Wiley і Sons, New York, p.1051]. Переважним розчинником для даної реакції є ізопропанол. Альтернативно, розкриття епоксиду може бути проведене у такому розчиннику як ацетонітрил або тому подібному з

доданням як каталізатора кислоти Льюїса, такої як $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ або тому подібної. Аміноспирт 4-2 може бути підданий циклізації в оксазолідинон 4-3 з використанням фосгену ($\text{Y}=\text{Cl}$) або еквівалента фосгену, такого як трифосген ($\text{Y}=\text{OCCl}_3$) або карбонілдіімідазол ($\text{Y}=\text{імідазол}$), або тому подібного, у розчиннику, такому як дихлорметан, дихлоретан, тетрагідрофуран, диметоксіетан або тому подібному, у присутності основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін або тому подібного. Альтернативно, аміноспирт 4-2 може бути перетворений у придатний карбамат при обробці такими реагентами, як дибензилкарбонат або бензилхлорформіат, у присутності основ, таких як триетиламін, діізопропілетиламін або тому подібні, у розчинниках, таких як дихлорметан, дихлоретан, тетрагідрофуран, диметоксіетан або тому подібні. Карбамати потім можуть бути перетворені в оксазолідинони 4-3 при обробці основами, такими як гексаметилдисилазид літію, натрію або калію, у розчинниках, таких як тетрагідрофуран, диметоксіетан або тому подібних. Енантіочисті продукти можуть бути одержані за допомогою хіральної хроматографії.

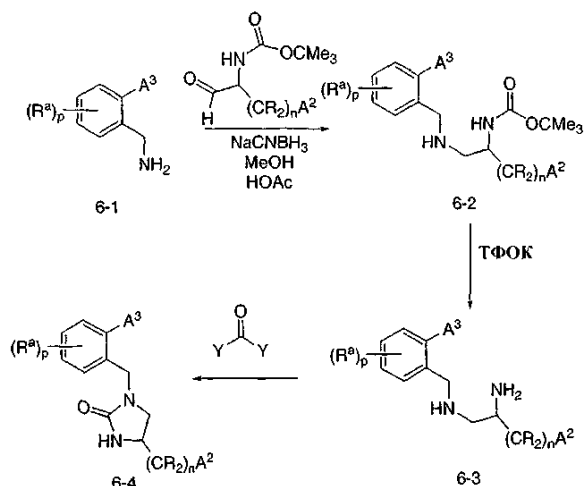
Схема 5



Сполуки 5-5 за даним винаходом, де R, R^a , p, A^2 , A^3 і n є такими, як визначено у формулі винаходу, можуть бути одержані відповідно до способу, показаного на схемі 5. Придатним чином заміщений аміноспирт 5-1 може бути одержаний, як показано на схемі 4, і переважно захищений у вигляді карбамату, такого як трет-бутилкарбамат (BOC) або бензилкарбамат (Cbz). Інші карбаматні і альтернативні захисні групи азоту можна знайти у ["Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed. John Wiley і Sons, New York, p.494]. Введення захисної групи азоту з використанням груп BOC або Cbz може бути проведене при взаємодії 5-1 з ди-трет-бутилдикарбонатом або дибензилкарбонатом у придатному розчиннику, такому як дихлорметан, дихлоретан, тетрагідрофуран, диметоксіетан або тому подібному. Спирт 5-2 може бути перетворений в азид 5-3 при реакції з метансульфонілхлоридом у дихлорметані, дихлоретані, тетрагідрофу-

рані, диметоксіетані або тому подібному, у присутності відповідної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін або тому подібні. Альтернативно, спирт може бути перетворений в альтернативну відхідну групу, таку як тозилат, йодид, бромід або тому подібні. Мезилат потім заміщають за допомогою джерела азиду, такого як NaN_3 , LiN_3 , Bu_4NN_3 або тому подібного, у відповідному розчиннику, такому як ДМФ, DMPU або тому подібному. Азид 5-3 також може бути одержаний при обробці спирту 5-2 дифенілфосфорилазидом. діетилазодикарбоксилатом і трифенілфосфіном у ТГФ. Азид 5-3 можна відновити гідруванням над металевим каталізатором, таким як Pt_2O або Pd/C або тому подібним, у відповідному розчиннику, такому як EtOAc , ТГФ, EtOH або тому подібному. Після відновлення і видалення захисної групи одержують діамін 5-4. Для захисної групи ВОС переважним способом видалення захисної групи є обробка $\text{TFOK/CH}_2\text{Cl}_2$, для захисної групи СВЗ гідрування над металевим каталізатором, таким як Pt_2O або Pd/C або тому подібним, у відповідному розчиннику, такому як EtOAc , ТГФ, EtOH або тому подібному є переважним способом видалення захисної групи. Діаміни 5-4 піддають циклізації в імідазолідини 5-5 з використанням фосгену ($\text{Y}=\text{Cl}$) або еквівалента фосгену, такого як трифосген ($\text{Y}=\text{OCCl}_3$) або карбонілдіімідазол ($\text{Y}=\text{імідазол}$) або тому подібного, у розчиннику, такому як дихлорметан, дихлоретан, тетрагідрофуран, диметоксіетан або тому подібному, і основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін або тому подібного. Енантіостічні продукти можуть бути одержані за допомогою хіральної хроматографії.

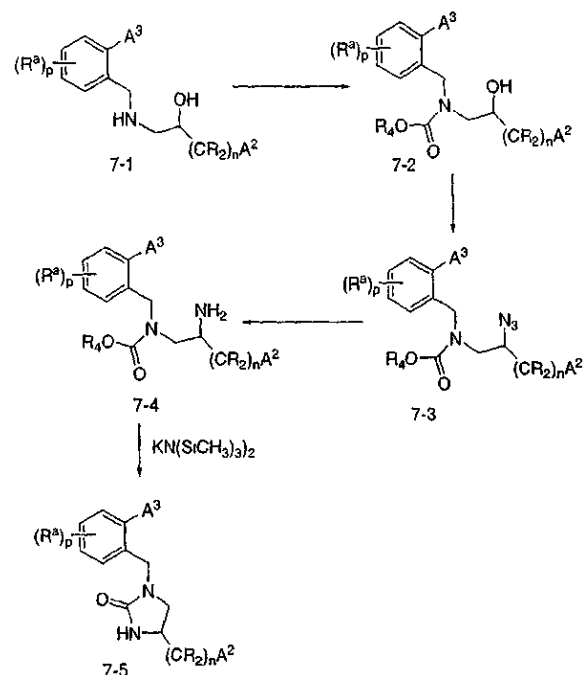
Схема 6



Сполуки 6-4 за даним винаходом, де R , R^a , p , A^2 , A^3 і n є такими, як визначено у формулі винаходу, можуть бути одержані відповідно до способу, показаного на схемі 6. Обробка 6-1 заміщеним придатним чином аміноальдегідом, який може бути придбаний вже у готовому вигляді або одержаний відомими способами, у присутності відновника, такого як боргідрид натрію, ціаноборгідрид натрію, триацетоксидборгідрид натрію або тому подібного, у метанолі, етанолі, дихлоретані, тетрагідрофурані або тому подібному або відповідно до

способів, описаних у [Smith, M. B. і March, J. "March's Advanced Organic Chemistry, 5th Ed., John Wiley і Sons, New York, pp.1187-1189 (2001)] і процитованих там посиланнях, приводить до 6-2. Переважними умовами для даного перетворення є використання ціаноборгідриду натрію у метанолі з використанням каталітичної кількості оцтової кислоти. Зняття захисних груп у 6-2 приводить до 6-3. Для захисної групи ВОС переважним способом видалення захисної групи є обробка $\text{TFOK/CH}_2\text{Cl}_2$. Діаміни 6-3 потім піддають циклізації в імідазолідини 6-4 з використанням фосгену ($\text{Y}=\text{Cl}$) або еквівалента фосгену, такого як трифосген ($\text{Y}=\text{OCCl}_3$), або карбонілдіімідазолу ($\text{Y}=\text{імідазол}$) або тому подібного, у розчиннику, такому як дихлорметан, дихлоретан, тетрагідрофз-ран, диметоксіетан або тому подібному, з використанням основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін або тому подібного. Енантіостічні продукти можуть бути одержані за допомогою хіральної хроматографії.

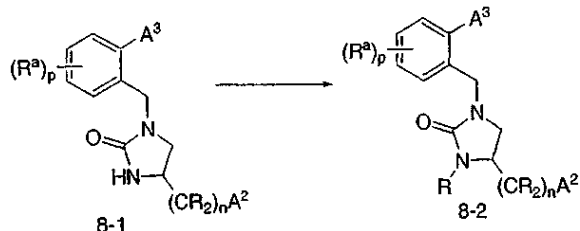
Схема 7



Сполуки 7-5 за даним винаходом, де R , R^a , p , A^2 , A^3 і n є такими, як визначено у формулі винаходу, можуть бути одержані відповідно до способу, показаного на схемі 7. Обробка аміну 7-1, одержаного, як описано на схемі 4, придатним дикарбонатом або хлорформіатом, приводить до 7-2. Продукт 7-2 може бути перетворений в азид при взаємодії з метансульфонілхлоридом у дихлорметані, дихлоретані, тетрагідрофурані, диметоксіетані або тому подібному, у присутності придатної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін або тому подібного. Альтернативно, спирт може бути перетворений в альтернативну відхідну групу, таку як тозилат, йодид, бромід або тому подібні. Мезилат потім заміщають за допомогою джерела азиду, такого як NaN_3 , LiN_3 , Bu_4NN_3 або тому подібного, у придатному розчиннику, такому як ДМФ, DMPU або тому подібному. Азид 7-3 також може бути одержаний при обробці

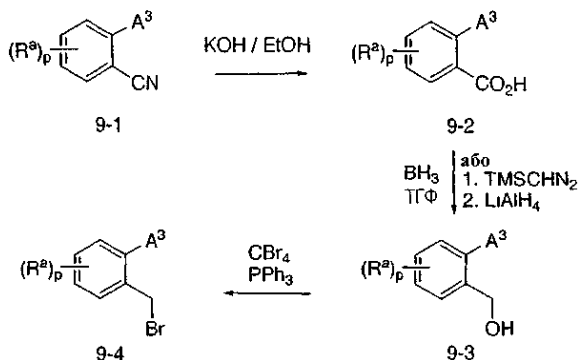
спирту 5-2 дифенілфосфорилазидом, діетилазодикарбоксилатом і трифенілфосфіном у ТГФ. Азид 7-3 можна відновити в амін 7-4 з використанням H_2 над Pt_2O у ТГФ як розчиннику, коли R^4 являє собою бензил. Циклізацію 7-4 в імідазолідини 7-5 здійснюють при використанні придатної основи, такої як діізопропіламід літію або біс(триметилсиліл)амід літію, натрію або калію, або тому подібного, у придатному розчиннику, такому як ТГФ, диметоксіетан, ДМФ, DMA або тому подібному. Енантіочисті продукти можуть бути одержані за допомогою хіральної хроматографії.

Схема 8



Сполуки 8-1 (одержані, як описано на схемах 5, 6 і 7), де R , R^a , p , A^2 , A^3 і n є такими, як визначено у формулі винаходу, можуть бути перетворені у 8-2 при обробці придатним алкілюючим агентом, таким як алкілгалогенід, алкілтозилат, алкілмезилат або тому подібним (наприклад, йодистим метилом) у придатному розчиннику, такому як ТГФ, диметоксіетан, ДМФ, DMA або тому подібному, у присутності придатної основи, такої як діізопропіламід літію або біс(триметилсиліл)амід літію, натрію або калію, або тому подібного.

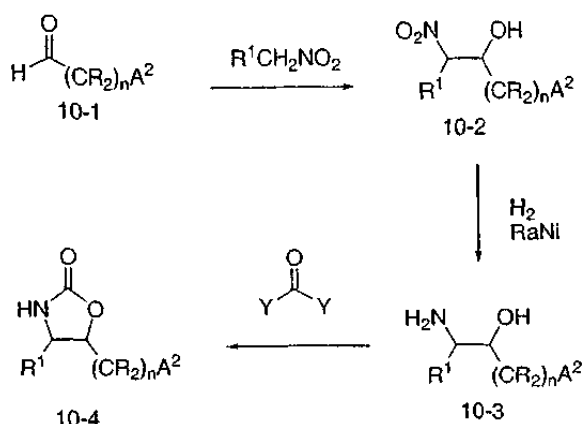
Схема 9



Використовувані у даному винаході проміжні сполуки 9-3 і 9-4, де R^a , p , і A^3 є такими, як визначено у формулі винаходу, можуть бути одержані, як показано на схемі 9. Придатним чином заміщений бензилнітрил 9-1, одержаний як показано на схемі 2, може бути підданий нагріванню з основою, такою як гідроксид натрію або гідроксид калію або тому подібним, у придатному водному спирті, такому як етанол, пропанол або тому подібне, даючи придатним чином заміщену бензойну кислоту 9-2 (див. [Smith, M. B. і March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., John Wiley і Sons, New York, pp.1179-1180 (2001)] і процитовані там посилання). Бензойна кислота 9-2 може бути відновлена до бензилових спиртів 9-3 з використанням відновників, таких як боран, у розчинниках, таких як тетрагідрофуран або тому подібні ([Smith, M. B. і

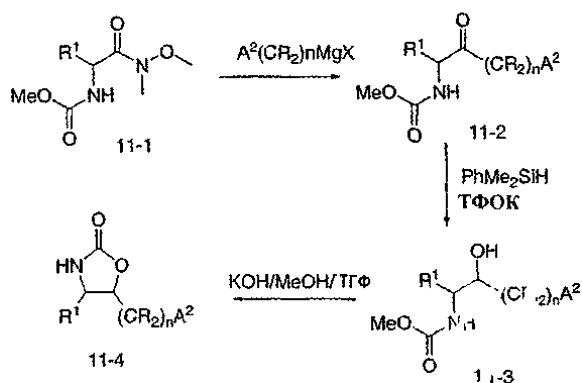
March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., John Wiley і Sons, New York, p.1549 (2001)] і процитовані там посилання). Альтернативно, 9-2 може бути перетворений у складний ефір відомими способами, включаючи обробку триметилсилілдіазо-метаном, і одержаний складний ефір може бути відновлений у спирт 9-3 з використанням $LiAlH_4$ або тому подібного. Проміжні сполуки 9-3 можуть бути перетворені у бензилброміди 9-4 з використанням таких реагентів як трифенілфосфін і чотирибромистий вуглець, у розчинниках, таких як дихлорметан, дихлоретан або тому подібних (див. [Smith, M. B. і March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., John Wiley і Sons, New York, pp.518-519 (2001)] і процитовані там посилання).

Схема 10



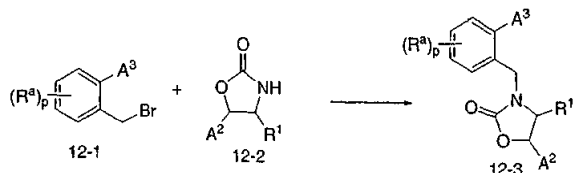
Проміжні сполуки 10-4 за даним винаходом, де R , R^1 , A^2 , p і n є такими, як визначено у формулі винаходу, можуть бути одержані, як показано на схемі 10, з відповідним чином заміщеного бензалдегіду 10-1 шляхом конденсації з нітроалканом з утворенням заміщеного нітроспирту 10-2. Дану реакцію можна каталізувати водними основами, такими як гідроксид натрію або тому подібними, у розчинниках, таких як етанол, метанол або тому подібні. Нітроспирти 10-2 можуть бути відновлені до аміноспиртів 10-3 з використанням відновників, таких як нікель Ренея, паладій-на-активованому вугіллі або оксид платини, у присутності газоподібного водню і водної кислоти у спиртових розчинниках, таких як метанол, етанол або тому подібні [див. Langer, O., et al., Bioorg. Med. Chem., 2001, 9, 677-694]. Аміноспирти 10-3 можуть бути піддані циклізації в оксазолідини 10-4 з використанням таких реагентів як фосген ($Y=Cl$), трифосген ($Y=OCCl_3$) або карбонілдіімідазол ($Y=$ імідазол), у присутності основ, таких як триетиламін, діізопропілетиламін або тому подібні, у розчинниках, таких як дихлорметан, дихлоретан, тетрагідрофуран, диметоксіетан або тому подібні.

Схема 11



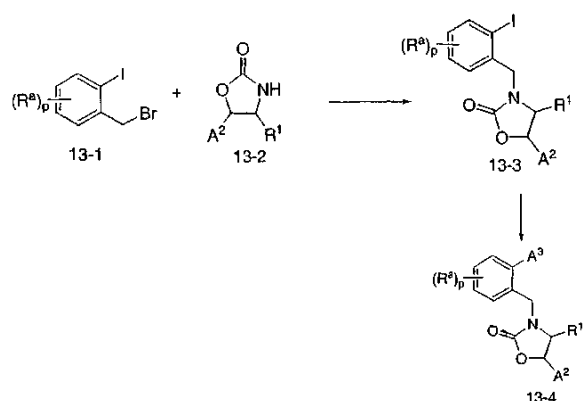
Проміжні сполуки 11-4 за даним винаходом, де R , R^1 , A^2 , p , і n є такими, визначено у формулі винаходу, можуть бути одержані, як показано на схемі 11. Обробка N-карбамоїл-(N-метокси-N-метил)аміду амінокислоти 11-1, який може бути придбаний у готовому вигляді або одержаний відомими способами з реактивом Грін'єра або іншим металоорганічним реагентом, таким як літійорганічна сполука, приводить до відповідного кетону 11-2. Відновлення кетону боргідридом натрію або боргідридом цинку у спиртових розчинниках або ТГФ, або тому подібних, або з використанням інших відновників, таких як фенілдиметилсилан у ТГФ, приводить до спирту 11-3, який може бути підданий циклізації в оксазолідинон 11-4 її ляхом обробки осговою, такою як KOH у розчинниках, таких як $MeOH$, $EtOH$ або тому подібних, і ТГФ, діоксані диметоксіетані або тому подібних.

Схема 12



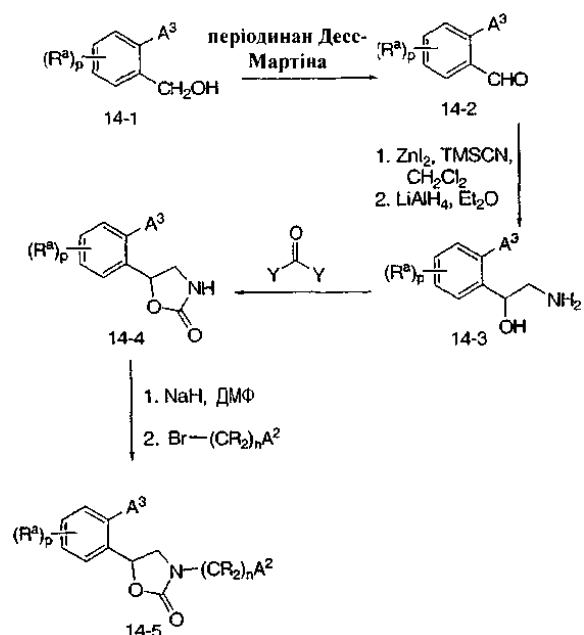
Сполуки 12-3 за даним винаходом, де R , R^1 , R^a , A^2 , A^3 , p , і n є такими, як визначено у формулі винаходу, можуть бути одержані, як показано на схемі 12. Оксазолідини 12-2, одержані як показано на схемах 10 і 11, можуть бути піддані алкілюванню бромистими бензилами 12-1, які одержують, як показано на схемі 9, з використанням основ, таких як гексаметилдисилазид натрію або гідрід натрію, у розчинниках, таких як тетрагідрофуран, диметоксіетан, діетиловий ефір, диметилформамід, диметилацетамід або тому подібних, приводячи до продуктів 12-3.

Схема 13



Сполуки 13-4 за даним винаходом, де R , R^1 , R^a , A^2 , A^3 , p , і n є такими, як визначено у формулі винаходу, можуть бути одержані, як показано на схемі 13. Оксазолідини 13-2, одержані як показано на схемах 10 і 11, можуть бути піддані алкілюванню бромистими бензилами 13-1, які одержують, як показано на схемі 1, з використанням основ, таких як гексаметилдисилазид натрію або гідрід натрію, у розчинниках, таких як тетрагідрофуран, диметоксіетан, діетиловий ефір або тому подібних, приводячи до продуктів 13-3. Сполуки 13-4 потім одержують за допомогою реакцій Сузукі або Стілліє або їх варіацій з використанням каталізованого паладієм крос-сполучення йодиду 13-3 з відповідним чином заміщеною арил- або гетероарилборонною кислотою, складним ефіром борнової кислоти або триалкілоловом, як описано у публікації [Miyaua et al, Chem. Rev. 95, 2457 (1995)] і процитованих там посиланнях, і як описано у [Smith, M. B. і March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., John Wiley і Sons, New York, pp.868-869 (2001)] і процитованих там посиланнях.

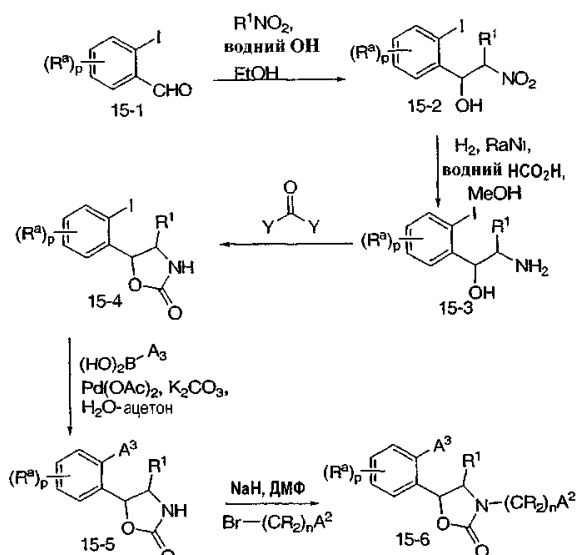
Схема 14



Сполуки 14-5 за даним винаходом, де R , R^a , A^2 , A^3 , p , і n є такими, як визначено у формулі винаходу, можуть бути одержані, як показано на схемі 14. Бензилові спирти 14-1 можуть бути у го-

товому вигляді або одержані відповідно до способу, показаного на схемі 9. Взаємодія 14-1 з періодичним Десс-Мартіна приводить до відповідних бензальдегідів 14-2. Також можна використовувати інші способи окиснення первинної гідроксильної групи в альдегід, наприклад, умови окиснення за Сверном, перутенат тетрапропіламонію, хлорхромат піридинію, комплекс триоксид сірки-піридин або тому подібне. 2-Аміно-1-фенілетаноли 14-3 можуть бути одержані з 14-2 через відповідний силілований ціангидрин, що утворюється при обробці триметилсилілціанідом і каталітичною кількістю йодиду цинку з подальшим відновленням літій-алюмінійгідридом або подібним відновником. Альтернативно, 2-аміно-1-фенілетаноли 14-3 можуть бути одержані з 14-2 через відповідний ціангидрин, одержаний при обробці ціанідом калію з подальшим відновленням. 2-Аміно-1-фенілетаноли 14-3 можуть бути піддані циклізації в оксазолідини 14-4 з використанням реагентів, таких як фосген ($Y=Cl$) або трифосген ($Y=OCCl_3$), або карбонілдіімідазол ($Y=імідазол$) у присутності основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін або тому подібні, у розчинниках, таких як дихлорметан, дихлоретан, тетрагідрофуран, диметоксіетан або тому подібні. Оксазолідини 14-4 можуть бути піддані алкілюванню алкіл-, гетероалкіл-, арил- або гетероарилбромідами з використанням основ, таких як гексаметилдисилазид натрію або гідрид натрію, у розчинниках, таких як тетрагідрофуран, диметоксіетан, діетиловий ефір або тому подібні, з одержанням продуктів 14-5. Енантіочисті продукти можуть бути одержані за допомогою хіральної хроматографії.

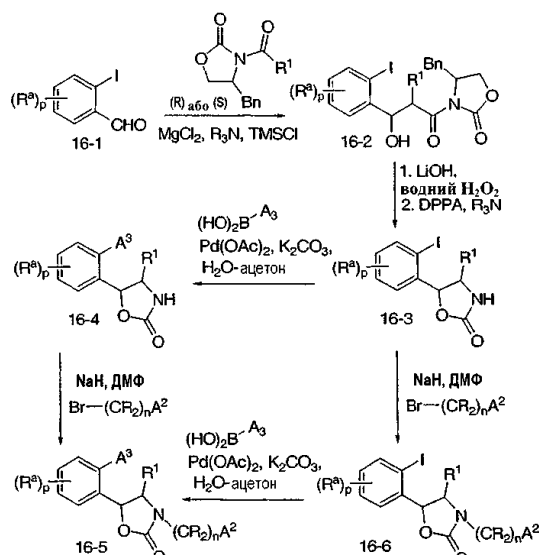
Схема 15



Сполуки 15-6 за даним винаходом, де R , R^1 , R^a , A^2 , A^3 , p , і n є такими, як визначено у формулі винаходу, можуть бути одержані, як показано на схемі 15. Альдегіди 15-1 можуть бути придбані у готовому вигляді або одержані відповідно до способу, показаного на схемі 1. Конденсація 15-1 з нітроалканом приводить до заміщених нітроспиртів 15-2. Дану реакцію можна каталізувати водними основами, такими як гідроксид натрію або тому подібні, у розчинниках, таких як етанол, метанол

або тому подібні. Нітроспирти 15-2 можуть бути відновлені до аміноспиртів 15-3 такими відновниками як нікель Ренея, паладій на активованому вугіллі або оксид платини у присутності газоподібного водню і водної кислоти у спиртових розчинниках, таких як метанол, етанол або тому подібні [див. Langer, O., et al., Bioorg. Med. Chem., 2001, 9, 677-694]. Аміноспирти 15-3 можуть бути піддані циклізації в оксазолідини 15-4 з використанням таких реагентів як фосген ($Y=Cl$), трифосген ($Y=OCCl_3$) або карбонілдіімідазол ($Y=імідазол$) у присутності основ, таких як триетиламін, діізопропілетиламін або тому подібні, у розчинниках, таких як дихлорметан, дихлоретан, тетрагідрофуран, диметоксіетан або тому подібні. Оксазолідини 15-5 потім одержують реакціями Сузукі або Стілліе або їх варіаціями з використанням каталізованого паладієм крос-сполучення йодидів 15-4 з відповідним чином заміщеними арил- або гетероарилбороновими кислотами, складними ефірами боронових кислот або сполуками триалкілолова, як описано у публікації [Miyaua et al., Chem. Rev. 95, 2457 (1995)] і процитованих там посиланнях, і як описано у [Smith, M. B. і March, J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., John Wiley і Sons, New York, pp.868-869 (2001)] і процитованих там посиланнях. Оксазолідини 15-5 можуть бути піддані алкілюванню алкіл-, гетероалкіл-, арил- або гетероарилбромідами з використанням основ, таких як гексаметилдисилазид натрію або гідрид натрію, у розчинниках, таких як тетрагідрофуран, диметоксіетан, діетиловий ефір або тому подібні, з одержанням продуктів 15-6. Енантіочисті продукти можуть бути одержані за допомогою хіральної хроматографії.

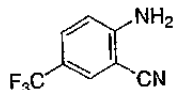
Схема 16



Сполуки 16-5 за даним винаходом, де R , R^1 , R^a , A^2 , A^3 , p , і n є такими, як визначено у формулі винаходу, можуть бути одержані, як показано на схемі 16. Альдегіди 16-1 можуть бути придбані у готовому вигляді або одержані відповідно до способу, показаного на схемі 1. Конденсація 16-1 з хіральними N-ацилоксазолідинами приводить до альдольних аддуктів 16-2, як описано у публікації [Evans, D.A. et al., J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 392-3]. Хіральні N-ацилоксазолідини мо-

жуть бути придбані у готовому вигляді або одержані, як описано [Ager, Allen, D.A.; Schaad, D.R. *Synthesis* 1996, 1283-5]. Сполуки 16-2 можуть бути піддані гідролізу з одержанням відповідних кислот і потім оброблені дифенілфосфоразидом і триалкіламіном як основи для здійснення перегрупування Курциуса, що приводить до хіральних оксазолідинонів 16-3. Оксазолідинони 16-4 одержують реакціями Сузукі або Стілліє або їх варіаціями з використанням каталізованого паладієм крос-сполучення йодидів 16-3 з відповідним чином заміщеними арил- або гетероарилбороновими кислотами, складними ефірами боронових кислот або сполуками триалкілолова, як описано у публікації [Miyaua et al., *Chem. Rev.* 95, 2457 (1995)] і процитованих там посиланнях, і як описано у [Smith, M. B. і March. J. "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., John Wiley і Sons, New York, pp.868-869 (2001)] і процитованих там посиланнях. Оксазолідинони 16-4 можуть бути піддані алкілюванню алкіл-, гетероалкіл-, арил- або гетероарилбромідами з використанням основ, таких як гексаметилдисилазид натрію або гідрид натрію, у розчинниках, таких як тетрагідрофуран, диметоксіетан, діетиловий ефір або тому подібні, з одержанням продуктів 16-5. Альтернативно, оксазолідинони 16-3 алкілюють придатними бромідами, одержуючи сполуки 16-6, які піддають реакції Сузукі або Стілліє, або їх варіаціям з відповідним чином заміщеними арил- або гетероарилбороновими кислотами, складними ефірами боронових кислот або сполуками триалкілолова, одержуючи продукти 16-5.

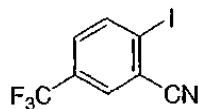
Приклад 1



2-Аміно-5-(трифторметил)бензонітрил

У 2-літрову колбу завантажували 100г (0,348моль) 4-аміно-3-йодбензотрифториду, 40г CuCN і 750мл ДМФ. Суміш нагрівали і потім витримували при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували і виливали у 3л води, що містить 300мл концентрованого гідроксиду амонію. До суміші додавали 1л CH₂Cl₂. Суміш потім фільтрували через целіт. Шари розділяли, і водний шар знову екстрагували CH₂Cl₂. Органічні екстракти об'єднували, і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли у 1,5л простого ефіру і одержаний розчин промивали 1н гідроксидом амонію, водним розчином бісульфіту натрію, 1н водним розчином HCl і насиченим розчином солі. Розчин сушили над безводним MgSO₄ і фільтрували через шар силікагелю, що містить вгорі шар MgSO₄. Шар промивали 5л простого ефіру. Ефірні розчини об'єднували і концентрували до об'єму 750мл і залишали при кімнатній температурі. Через 2 дні утворену тверду речовину збирали, промивали гексаном і сушили при зниженому тиску, одержуючи 2-аміно-5-(трифторметил)бензонітрил. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц) δ 7,68 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,5Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,5Гц, 1H), 4,80 (ушир.с, 2H).

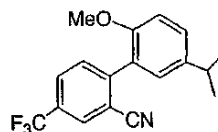
Приклад 2



2-Йод-5-(трифторметил)бензонітрил

До розчину 2-аміно-5-(трифторметил)бензонітрилу (15,1г) і дийодметану (24мл) в ацетонітрилі (150мл) при 35°C додавали по краплях трет-бутилнітрил (21мл). Реакційну суміш підтримували при температурі 30-35°C під час додавання. Реакційну суміш витримували протягом 30 хвилин і потім нагрівали при 60°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли простим ефіром і промивали 2х водою, 2х водним розчином бісульфіту натрію, водою і потім насиченим розчином солі. Розчин сушили над безводним MgSO₄, фільтрували через шар силікагелю і потім концентрували, одержуючи 100г червоного масла. Продукт очищали хроматографією на силікагелі, елюючи послідовно гексаном, сумішшю гексани/CH₂Cl₂ у співвідношенні 3:1 і сумішшю гексани/CH₂Cl₂ у співвідношенні 1:1, одержуючи 2-йод-5-(трифторметил)бензонітрил. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц) δ 8,10 (д, J=8,5Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,8Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,5, 1,8Гц, 1H).

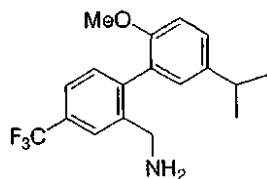
Приклад 3



5'-Ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-карбонітрил

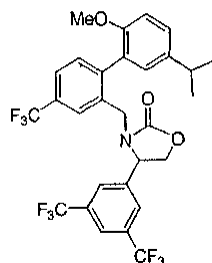
До розчину 2-йод-5-(трифторметил)бензонітрилу (2,0г, 6,7ммоль) і (5-ізопропіл-2-метоксифеніл)боронової кислоти (1,6г, 8,4ммоль) у диметилетен-гліколі (30,4мл) додавали 2М Na₂CO₃ (6,8мл), етанол (9,6мл) і воду (10мл). Розчин дегазували азотом протягом 2 хвилин. Додавали Pd(PPh₃)₄ (774мг, 0,67ммоль) і розчин знову дегазували азотом протягом 2 хвилин. Розчин розділяли на дві рівні порції і завантажували у дві пробірки об'ємом 40мл для мікрохвильового опромінення. Кожну пробірку дегазували азотом протягом 1 хвилини, герметично закупорювали і вміщували у мікрохвильовій реакторі. Потужність встановлювали на 200Вт доти, доки температура не досягла 150°C і потім температуру підтримували на рівні 150°C протягом десяти хвилин. Пробірки потім охолоджували до кімнатної температури, вміст об'єднували, виливали в H₂O (50мл), і екстрагували EtOAc (100мл). Органічний шар промивали насиченим розчином солі (50мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення флеш-хроматографією з використанням суміші 15% CH₂Cl₂/гексани давало 5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-карбонітрил у вигляді світло-жовтого масла. R_f=0,65 (25% EtOAc/гексани). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц) δ 7,97 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,5, 2,0Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,0Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,5Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,93 (м, 1H), 1,27 (д, J=7,0Гц, 6H).

Приклад 4



1-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метанамін (996,2мг, 3,12ммоль) розчиняли в Et₂O (33мл) і охолоджували до 0°C. ЛАН (12,49мл 1М розчину в Et₂O, 12,49ммоль) додавали по краплях за допомогою шприца. Після перемішування при 0°C протягом 10 хвилин реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакцію потім гасили шляхом повільного додання по краплях 1,5мл H₂O (інтенсивне виділення газу), потім 1,5мл 30% NaOH, потім 3,0мл H₂O. Одержаний желатиноподібний осад промивали 5×20мл CH₂Cl₂; органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії з використанням 2% MeOH/CH₂Cl₂, що містить 0,1% Et₃N, давало 1-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метанамін. R_f=0,30 (10% MeOH/CH₂Cl₂). РХ/МС=324,3 (М+1)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц) δ 7,77 (с, 1H), 7,55 (д, J=6,8Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,3, 2,1Гц, 1H), 7,00 (д, J=2,1Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,4Гц, 1H), 3,66-3,74 (м, 5H), 2,91 (м, 1H), 1,26 (д, J=6,9Гц, 6H).

Приклад 5



4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-1,3-оксазолідин-2-он
Стадія А: метил [3,5-біс(трифторметил)феніл](гідрокси)ацетат
До розчину [3,5-біс(трифторметил)феніл](гідрокси)оцтової кислоти (510мг, 1,77ммоль) у бензолі (10мл) додавали MeOH (1,5мл) з подальшим доданням (триметилсиліл)діазометану (1,06мл 2М розчину у гексанах, 2,12ммоль). Через 10 хвилин реакцію гасили декількома краплями HOAc (додавали до зникнення жовтого забарвлення). Реакційну суміш концентрували і очищали флеш-хроматографією з використанням суміші від 10 до 80% EtOAc/гексани, одержуючи метил[3,5-біс(трифторметил)феніл](гідрокси)ацетат. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц) δ 7,94 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,68 (ушир.с. 1H).
Стадія В: метил [3,5-біс(трифторметил)феніл](бром)ацетат

Метил [3,5-біс(трифторметил)феніл](гідрокси)ацетат (300мг, 0,993ммоль) розчиняли в CH₂Cl₂ (10мл). Розчин охолоджували до 0°C і додавали CBH₄ (659мг, 1,986ммоль) з подальшим доданням PPh₃ (521мг, 1,986ммоль). Через 1 годину реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували через короткий шар силікагелю з використанням CH₂Cl₂. Фільтрат концентрували і залишок очищали флеш-хроматографією з використанням 5% EtOAc/гексанах, одержуючи метил [3,5-біс(трифторметил)феніл](бром)ацетат. R_f=0,24 (5% EtOAc/гексани). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц) δ 8,02 (с, 2H), 7,87 (с, 1H), 5,41 (с, 1H), 3,83 (с, 3H).

Стадія С: метил[3,5-біс(трифторметил)феніл]([5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил)аміно)ацетат
У колбу, що містить метил[3,5-біс(трифторметил)феніл](бром)ацетат (237,7мг, 0,651ммоль) додавали 1-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метанамін (102,1мг, 0,316ммоль) у CH₂Cl₂ (4мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин і потім розбавляли EtOAc (50мл). Органічний розчин промивали водою і насиченим розчином солі (по 15мл кожного). Органічний екстракт сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії (від 5 до 15% EtOAc/гексани) давало метил[3,5-біс(трифторметил)феніл]([5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил)аміно)ацетат. R_f=0,33 (15% EtOAc/гексани). РХ/МС=608,4 (М+1)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц) δ 7,76-7,79 (м, 3H), 7,62 (с, 1H), 7,56 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,2, 1,9Гц, 1H), 6,96 (м, 1H), 6,89 (д, J=8,5Гц, 1H), 4,30 (м, 1H), 3,54-3,70 (м, 8H), 2,87 (м, 1H), 1,21-1,23 (м, 6H).

Стадія D: 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-([5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил)аміно)етанол

Розчин метил[3,5-біс(трифторметил)феніл]([5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил)аміно)ацетату (13,2мг, 0,0217ммоль) розчиняли в Et₂O (1,5мл) і охолоджували до 0°C. ЛАН (108,5мкл 1М розчину в ЛАН, 0,1085ммоль) додавали по краплях за допомогою шприца. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію потім гасили, додаючи H₂O (100мкл), потім 1н NaOH (100мкл), після чого H₂O (300мкл). Желатиноподібний залишок промивали декілька разів CH₂Cl₂. Органічні промивні води фільтрували через шар силікагелю з використанням 2% MeOH/CH₂Cl₂ і фільтрат концентрували. Очищення залишку за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії з використанням 25% EtOAc/гексанах давало 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-([5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил)аміно)етанол. R_f=0,27 (25% EtOAc/гексани). РХ/МС=580,4 (М+1)⁺. ¹H ЯМР (CD₂Cl₂, 500МГц) δ 7,79 (с, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,63-

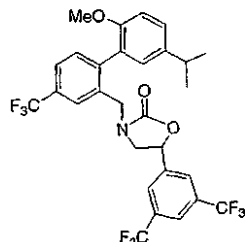
7,68 (м, 1H), 7,55 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,23 (м, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,89 (м, 1H), 3,43-3,76 (м, 9H), 2,86 (м, 1H), 1,90 (ушир.с, 1H), 1,20 (д, J=6,8Гц, 6H).

Стадія Е: 4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-{{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-1,3-оксазолідин-2-он

До розчину фосгену (21мл 20% розчину у толуолі, -0,0535ммоль) у CH₂Cl₂

(0,5мл) додавали 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-{{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}аміно}етанол (3,1мг, 0,00535ммоль) у CH₂Cl₂ (0,5мл) з подальшим додаванням DIPEA (19мл, 0,107ммоль). Після перемішування протягом 5 хвилин, реакційну суміш виливали у воду (1мл) і суміш екстрагували EtOAc (20мл). Органічний екстракт промивали H₂O, насиченим розчином NaHCO₃ і насиченим розчином солі (по 5мл кожного). Органічний шар потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали препаративною тонкошаровою хроматографією, одержуючи 4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-{{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-1,3-оксазолідин-2-он. R_f=0,27 (25% EtOAc/гексани). РХ/МС=606,3 (М+1)⁺. ¹H ЯМР (CD₂Cl₂, 500МГц) (Спостерігалось подвоєння деяких піків, атропоізомери присутні у співвідношенні 1:1) δ 7,84 (с, 1H), 7,19-7,60 (м, 6H), 6,80-6,87 (м, 2H), 3,84-4,68 (м, 5H), 3,68 і 3,64 (2с, 3H), 2,82 (м, 1H), 1,17-1,21 (м, 6H).

Приклад 6



5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-{{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-1,3-оксазолідин-2-он

Стадія А: 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]оксиран

У суху колбу вміщували NaH (1,09г 60% NaH, 27,27ммоль). Додавали ДМСО (90мл) з подальшим доданням йодиду триметилсульфоксонію (7,0г, 31,82ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин і потім добавляли 3,5-біс(трифторметил)бензальдегід (1,5мл, 9,09ммоль) у вигляді розчину у ДМСО (15мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім виливали у суміш лід/вода (300мл). Суміш екстрагували пентанами (3×150мл). Екстракти у пентанах об'єднували і фільтрували через короткий шар силікагелю з використанням розчину 10% Et₂O/пентани. Фільтрат концентрували і залишок очищали флеш-хроматографією з використанням 10% Et₂O/пентани, одержуючи 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]оксиран. R_f=0,42 (10% Et₂O/пентани). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц) δ 7,82 (с,

1H), 7,74 (с, 2H), 3,99 (дд, J=3,9, 2,5Гц, 1H), 3,23 (дд, J=5,2, 4,1Гц, 1H), 2,79 (дд, J=5,5, 2,5Гц, 1H).

Стадія В: 1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-{{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-

(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}аміно}етанол

Розчин 1-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метенаміну (300мг, 0,929ммоль) і 2-[3,5-

біс(трифторметил)феніл]оксирану (297мг,

1,161ммоль) у 2-пропанолі (9мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 15

годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Розчин концентрували, і очищення залишку

за допомогою флеш-хроматографії з використанням від 10 до 80% EtOAc/гексани давало 1-[3,5-

біс(трифторметил)феніл]-2-{{[5'-ізопропіл-2'-

метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-

іл]метил}аміно}етанол. R_f=0,24 (25%

EtOAc/гексани). РХ/МС=580,3 (М+1)⁺. ¹H ЯМР

(CDCl₃, 500МГц) δ 7,75-7,76 (м, 3H), 7,69 (с, 1H),

7,58 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,7Гц, 1H), 7,25 (м,

1H), 6,98 (>шир.с, 1H), 6,92 (д, J=8,5Гц, 1H), 4,62

(м, 1H), 3,65-3,82 (м, 5H), 2,89 (м, 1H), 2,79 (дд,

J=12,4, 3,0Гц, 1H), 2,48 (м, 1H), 1,23 (д, J=6,8Гц,

6H).

Стадія С: 5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-{{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-1,3-оксазолідин-2-он

До розчину 1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-

{{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-

(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}аміно}етанолу

(31,9мг, 0,0551ммоль) у CH₂Cl₂ (5мл) при 0°C до-

давали DBPEA (67мл, 0,386ммоль), потім трифос-

ген (8,2мг, 0,0276ммоль). Реакційну суміш пере-

мішували при 0°C протягом 30 хвилин. Реакційну

суміш потім виливали > насичений розчин NaHCO₃

(15мл) і суміш екстрагували EtOAc (50мл). Органі-

чний шар промивали насиченим розчином солі

(15мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концен-

трували. Очищення залишку за допомогою флеш-

хроматографії (20% EtOAc/гексани) давало 5-[3,5-

біс(трифторметил)феніл]-3-{{[5'-ізопропіл-2'-

метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-1,3-

оксазолідин-2-он. R_f=0,32 (25% EtOAc/гексани).

РХ/МС=606,3 (М+1)⁺. ¹H ЯМР (CD₂Cl₂, 500МГц)

(присутність атропоізомерів у співвідношенні 1:1

приводило до подвоєння деяких піків) δ 7,90 (с,

1H), 7,77 (с, 2H), 7,57-7,62 (м, 2H), 7,37 (д, J=8,0Гц,

1H), 7,27 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,93 (дд, J=8,4,

3,2Гц, 1H), 5,42-5,53 (м, 1H), 4,15-4,59 (м, 2H), 3,72

і 3,73 (2с, 3H), 3,05-3,65 (м, 2H), 2,88 (м, 1H), 1,19-

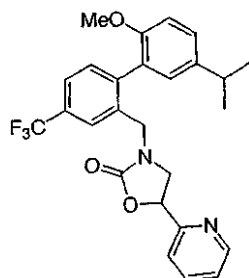
1,23 (м, 6H).

2 енантиомери можуть бути розділені за допо-

могою хіральної ВЕРХ з використанням 15%

IPA/гептани і хіральної колонки AD.

Приклад 7



3-([5'-Ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил)-5-піридин-2-іл-1,3-оксазолідин-2-он

Стадія А: 2-([5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил) аміно-1-піридин-2-іл етанол

Розчин 1-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метенаміну (300мг, 0,929ммоль) і 2-оксиран-2-ілпіридину (640мг) [одержаний взаємодією 2-піридинкарбоксальдегіду з NaH і йодидом триметилсульфоксонію у ДМСО] у 2-пропанолі (9мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 5 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Розчин концентрували, і залишок очищали флеш-хроматографією з використанням суміші, що містить від 50 до 100% EtOAc/гексани, що містить 0,5% Et₃N, одержуючи 2-([5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил)аміно-1-піридин-2-ілетанол. Аналіз методом РХ/МС показав, що цільовий продукт забруднений декількома міноними домішками. Дану речовину використовували у наступній реакції без додаткового очищення або аналізу.

Стадія В: Бензил(2-гідрокси-2-піридин-2-ілетил){[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамат

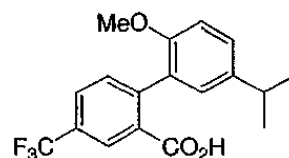
Розчин (PhCH₂OCO)₂O (103мг, 0,360ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (2мл) додавали за допомогою канюлі до перемішаного розчину 2-([5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил) аміно-1-піридин-2-іл етанолу (160мг, 0,360ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (10мл) при кімнатній температурі в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Його очищали з використанням флеш-хроматографії (Si, 25×160мм, градієнт 0-50% EtOAc у гексанах), одержуючи бензил(2-гідрокси-2-піридин-2-ілетил){[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамат. R_f=0,63 (50% EtOAc/гексани). РХ/МС: обчислено= 579,25; знайдено= 579,2 (M+1)⁺.

Стадія С 3-([5'-Ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил-5-піридин-2-іл-1,3-оксазолідин-2-он

Розчин біс(триметилсиліл)аміду калію (464мкл 0,5М розчину у толуолі, 0,232ммоль) додавали по краплях до перемішаного розчину бензил(2-гідрокси-2-піридин-2-ілетил){[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамату (134,3мг, 0,232ммоль) у безводному ТГФ (10мл) при кімнатній температурі в

атмосфері N₂. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години, реакцію гасили насиченим розчином NH₄Cl (10мл) і екстрагували EtOAc (3×20мл). Об'єднані екстракти сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Його очищали з використанням флеш-хроматографії (Si, 25×160мм, градієнт 0-70% EtOAc у гексанах), одержуючи 3-([5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил)-5-піридин-2-іл-1,3-оксазолідин-2-он. R_f=0,58 (50% EtOAc/гексани). РХ/МС: обчислено= 471,19; знайдено= 471,2 (M+1)⁺.

Приклад 8

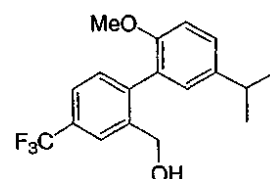


5'-Ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-карбонова кислота

Розчин 5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-карбонітрилу (727мг, 2,28ммоль) і КОН (767мг, 13,7ммоль) в H₂O (7,70мл) та i-PrOH (11,55мл) піддавали мікрохвильовому опроміненню (300Вт, 130°C, 4 години) у запаяній ампулі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі для видалення i-PrOH. Одержану водну суспензію розбавляли водою (50мл) і екстрагували EtOAc (50мл). Органічний екстракт сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі, одержуючи 5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-карбоксамід.

Водний шар підкислювали концентрованою HCl і екстрагували EtOAc (3×50мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі, одержуючи 5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-карбову кислоту у вигляді безбарвної твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц) δ 8,01 (с, 1H), 7,71 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,1Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,77 (д, J=8,1Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,84 (с, J=6,7Гц, 1H), 1,19 (д, J=6,7Гц, 6H).

Приклад 9

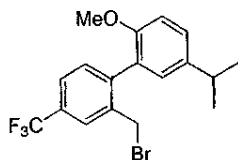


[5'-Ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метанол

Розчин борану у ТГФ (1М, 859мкл, 0,859ммоль) додавали по краплях до перемішаного розчину 5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-карбової кислоти і 5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-карбоксаміду (3:1, 96,8мг, 0,286ммоль) у безводному ТГФ при кімнатній температурі в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і обережно гасили водою (10мл). Суміш екстрагували EtOAc (3×20мл) і об'єднані екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили (Na₂SO₄) і концентрували у ваку-

умі, одержуючи неочищений продукт. Його очищали з використанням флеш-хроматографії (Si, 125×160мм, градієнт 0-30% EtOAc у гексанах), одержуючи [5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метанол у вигляді безбарвного масла. $R_f=0,27$ (10% EtOAc/гексани). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500МГц) δ 7,89 (ушир.с, 1H), 7,62 (дд, $J=8,0$, 1,3Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=8,5$, 2,3Гц, 1H), 7,03 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,51 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,93 (с, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,51 (с, 1H), 1,29 (д, $J=7,0$ Гц, 6H).

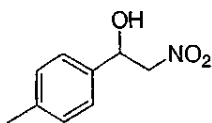
Приклад 10



2-(Бромметил)-5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл

CBr_4 (112мг, 0,211ммоль) і Ph_3P (55мг, 0,211ммоль) додавали послідовно до: перемішаного розчину [5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метанолу (57,1мг, 0,176ммоль) у безводному CH_2Cl_2 (1мл) при 0°C в атмосфері N_2 . Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Його очищали з використанням флеш-хроматографії (Si, 12×160мм, градієнт 0-20% EtOAc у гексанах), одержуючи 2-(бромметил)-5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл у вигляді безбарвного масла. $R_f=0,95$ (20% EtOAc/гексани). PX/МС : обчислено= 387,05; знайдено= 387,0 ($\text{M}+1$) $^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500МГц) δ 7,83 (ушир.с, 1H), 7,60 (дд, $J=8,0$, 1,3Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=8,5$, 2,3Гц, 1H), 7,14 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=8,5$, 1H), 4,45 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,33 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,94 (с, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,29 (д, $J=6,9$ Гц, 6H).

Приклад 11

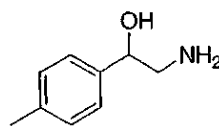


1-(4-Метилфеніл)-2-нітроетанол

Перемішуваний розчин 4-метилбензальдегіду (325мг, 319мкл, 2,71ммоль) нітрометану (531мкл, 9,89ммоль) в абсолютному EtOH (20мл) при 0°C обробляли 10% водним NaOH (мас/об.) (1,14мл, 2,84ммоль), перемішували протягом 1 години і обробляли 2% водною оцтовою кислотою (мас/об.) (8,54мл, 2,84ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, потім розподіляли між водою (50мл) і EtOAc (50мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×50мл) і об'єднані органічні екстракти промивали і насиченим NaHCO_3 (50мл) і насиченим розчином солі (50мл), сушили (Na_2SO_4) концентрували у вакуумі, одержуючи 1-(4-метилфеніл)-2-нітроетанол у вигляді безбарвного масла. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500МГц) δ 7,28 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 5,42 (дт, $J=9,6$, 3,3Гц, 1H), 4,60 (дд, $J=13,3$, 9,7Гц, 1H),

4,49 (дд, $J=13,3$, 3,1Гц, 1H), 2,79 (д, $J=3,7$, 1H), 2,36 (с, 3H).

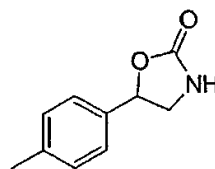
Приклад 12



2-Аміно-1-(4-метилфеніл)етанол

Суспензію 10% Pd/C (24мг) у розчині 1-(4-метилфеніл)-2-нітроетанолу (50мг, 0,276ммоль) в абсолютному EtOH (1мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі під тиском 15фт/кв.дюйм H_2 . Реакційну суміш фільтрували через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи 2-аміно-1-(4-метилфеніл)етанол у вигляді масла. PX/МС : обчислено= 152,10; знайдено=152 ($\text{M}+1$) $^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500МГц) δ 7,20 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,57 (дд, $J=7,9$, 3,9Гц, 1H), 2,86 (дд, $J=12,7$, 3,9Гц, 1H), 2,76 (дд, $J=12,7$, 7,9Гц, 1H), 2,33 (с, 3H).

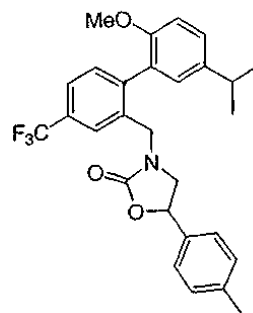
Приклад 13



5-(4-Метилфеніл)-1,3-оксазолідин-2-он

Діізопропілетиламін (181мг, 244мкл, 1,40ммоль) і трифосген (138мг, 0,466ммоль) додавали послідовно до перемішаного розчину 2-аміно-1-(4-метилфеніл)етанолу (35,2мг, 0,233ммоль) у безводному CH_2Cl_2 (22мл) при 0°C в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години, потім концентрували у вакуумі до об'єму приблизно 5мл. Суміш розбавляли водою (50мл) і екстрагували EtOAc (3×50мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Продукт очищали з використанням флеш-хроматографії (Si, 12×160мм, градієнт 0-80% EtOAc у гексанах), одержуючи 5-(4-метилфеніл)-1,3-оксазолідин-2-он. $R_f=0,41$ (50% EtOAc/гексани). PX/МС : обчислено= 178,08; знайдено= 178,1 ($\text{M}+1$) $^+$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500МГц) δ 7,25 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 6,69 (ушир.с, 1H), 5,55 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,93 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,52 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,35 (с, 3H).

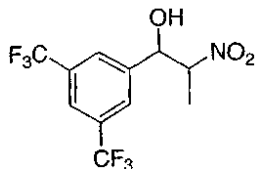
Приклад 14



3-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-5-(4-метилфеніл)-1,3-оксазолідин-2-он

Гідрид натрію (6,4мг 60% дисперсії у мінеральному маслі, 0,161ммоль) додавали до перемішаного розчину 5-(4-метилфеніл)-1,3-оксазолідин-2-ону (37,7мг, 0,0973ммоль) у безводному ТГФ (1мл) при кімнатній температурі в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин і додавали за допомогою канюлі розчин 2-(бромметил)-5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфенілу (19,0мг, 0,107ммоль) у безводному ТГФ (2мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Реакцію гасили насиченим розчином NH_4Cl (10мл) і екстрагували $EtOAc$ (3×20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі (10мл), сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Його очищали з використанням флеш-хроматографії (Si, 12×160 мм, градієнт 0-80% $EtOAc$ у гексанах), одержуючи 3-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-5-(4-метилфеніл)-1,3-оксазолідин-2-он у вигляді безбарвного масла. $R_f = 0,37$ (20% $EtOAc$ /гексани). PX/MC : обчислено= 484,21; знайдено= 484,2 ($M+1$)⁺. 1H ЯМР (бензол- d_6 , 500МГц, суміш атропоізомерів у співвідношенні 1:1) δ 7,76 (с, 0,5H), 7,65 (с, 0,5H), 7,31 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=8,4$, 2,4Гц, 1H), 7,05 (ушир.д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,95-6,86 (м, 5H), 6,58 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,74 (т, $J=8,0$ Гц, 0,5H), 4,70 (т, $J=8,0$ Гц, 0,5H), 4,50 (д, $J=15,7$ Гц, 0,5H), 4,42 (д, $J=15,7$ Гц, 0,5H), 4,25 (д, $J=15,7$ Гц, 0,5H), 4,11 (д, $J=15,7$ Гц, 0,5H), 3,26 (с, 1,5 H), 3,21 (с, 1,5 H), 2,81 (т, $J=8,6$ Гц, 0,5H), 2,76 (с, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,68 (т, $J=8,6$ Гц, 0,5H), 2,55 (т, $J=8,6$ Гц, 0,5H), 2,53 (т, $J=8,6$ Гц, 0,5H), 2,04 (с, 3H), 1,20 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,19 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Приклад 15

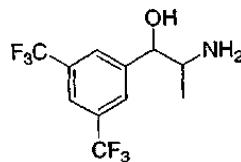


1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-2-нітропропан-1-ол

Перемішуваний розчин 3,5-біс(трифторметил)бензальдегіду (1,00г, 4,13ммоль) і нітроетану (1,13г, 1,08мл, 15,1ммоль) в абсолютному $EtOH$ (20мл) при $0^\circ C$ обробляли 10% водним $NaOH$ (мас/об.) (1,73мл, 4,34ммоль), перемішували протягом 1 години і обробляли 2% водною оцтовою кислотою (мас/об.) (13,0мл, 4,32ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, потім розподіляли між водою (50мл) і $EtOAc$ (50мл). Водний шар екстрагували $EtOAc$ (2×50 мл) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим $NaHCO_3$ (50мл) і насиченим розчином солі (50мл), сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержуючи суміш трео- і еритро-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-нітропропан-1-олу у співвідношенні 1,5:1 у вигляді безбарвного масла. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 500МГц) трео-діастереоізомер: δ

7,88 (ушир.с, 1H), 7,86 (ушир.с, 2H), 5,22 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,77 (кв.д, $J=8,4$, 6,9Гц, 1H), 3,03 (ушир.с, 1H), 1,42 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), еритро-діастереоізомер: δ 7,90 (ушир.с, 1H), 7,86 (ушир.с, 2H), 5,59 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,72 (кв.д, $J=3,2$, 6,9Гц, 1H), 3,03 (ушир.с, 1H), 1,50 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

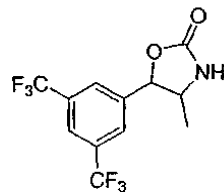
Приклад 16



2-Аміно-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]пропан-1-ол

Суспензію нікелю Ренея (50мг) у розчині суміші трео- і еритро-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-нітропропан-1-олу у співвідношенні 1,5:1 (50мг, 0,158ммоль) в 30% (об./об.) водної HCO_2H (0,75мл) і $MeOH$ (10мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі під тиском 15фт./кв.дюйм H_2 . Реакційну суміш фільтрували через шар целіту і фільтрат концентрували у вакуумі для видалення $MeOH$. Водну суспензію додали до pH9-10 з використанням 28% водного NH_4OH , розбавляли водою (20мл) і екстрагували $EtOAc$ (3×20 мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином солі (10мл), сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержуючи суміш трео- і еритро-2-аміно-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]пропан-1-олу у вигляді безбарвної твердої речовини. PX/MC : обчислено= 288,08; знайдено= 288,1 ($M+1$)⁺. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 500МГц) трео-діастереоізомер: δ 7,79 (ушир.с, 3H), 4,35 (ушир.с, 1H), 3,25 (ушир.с, 1H), 2,59 (ушир.с, 3H), 0,86 (д, $J=6,1$ Гц, 3H), еритро-діастереоізомер: δ 7,79 (ушир.с, 3H), 4,71 (ушир.с, 1H), 3,00 (ушир.с, 1H), 2,59 (ушир.с, 3H), 1,06 (д, $J=5,0$ Гц, 3H).

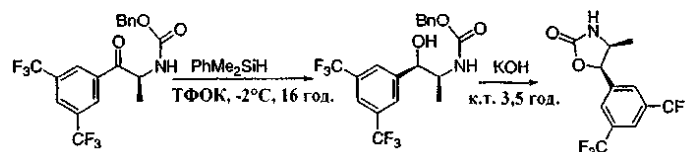
Приклад 17



5-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он

Діізопропілетиламін (106мг, 142мкл, 0,817ммоль) і трифосген (20,2мг, 0,068ммоль) додавали послідовно до перемішаного розчину 2-аміно-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]пропан-1-олу (39,1мг, 0,136ммоль) у безводному CH_2Cl_2 (10мл) при $0^\circ C$ в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували при $0^\circ C$ протягом 1 години, потім концентрували у вакуумі до об'єму приблизно 5мл. Суміш розбавляли водою (50мл) і екстрагували $EtOAc$ (3×50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Його очищали з використанням флеш-хроматографії (Si, 12×160 мм, градієнт 0-70% $EtOAc$ у гексанах), одержуючи трео-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он (17,5мг) і еритро-5-[3,5-

Стадія 3



ТФОК (9л) додавали у 100-літровий реактор Буші в інертній атмосфері і охолоджували до -5°C . Продукт кетону зі стадії 2 (5,50кг, 13,1моль) додавали у вигляді твердої речовини з подальшим ополіскуванням з використанням ТФОК (2л). Розчин охолоджували до -5°C і перемішували доти, доки тверда речовина не розчинялася. Повільно додавали силан (2,18кг, 15,7моль) протягом ~1 години (у вигляді двох порцій), підтримуючи температуру при $<0^{\circ}\text{C}$. Реакційну суміш витримували при температурі від -2 до -6°C протягом 15-20 годин, у даний момент часу за даними рідинної хроматографії (РХ) залишалося $<2\%$ кетону. Одержували 50% ваг./ваг. розчин КОН шляхом повільного додання 13,6кг кульок КОН (87ваг.%) до 10л води при підтримці високо екзотермічного розчинення при температурі $<30^{\circ}\text{C}$. Розчин зберігали у холодильнику.

Реакційну суміш гасили ~2л 50% ваг./ваг. розчину КОН при інтенсивному перемішуванні і охолодженні при витримванні температури при $\sim 20^{\circ}\text{C}$. Додавали холодний ТГФ (16,5л, заздалегідь зберігався у холодильнику) з подальшим повільним доданням розчину КОН, що залишився, ($\sim 13,7$ л) з подальшим споліскуванням 2л води при підтримці температури $<20^{\circ}\text{C}$. Після завершення додання КОН реакційну суміш витримували при кімнатній температурі. Реакцію гасили через 3 години з використанням 27,5л ІРАС і 20л 20% ваг./об. водний NaCl.

Водний і органічний шари відділяли. Органічний шар промивали 26л 20% ваг./об. водний NaCl. потім 36л води, потім 31л 0,5н HCl і, нарешті, 32л води. Органічний шар концентрували до ~ 10 л. Додавали гептан (20л), що приводило до утворення кристалів. Органічний шар концентрували до ~ 10 л. Знову додавали гептан (20л), і органічний шар концентрували до ~ 10 л. Додавали гептан (22л), і суспензію витримували при кімнатній температурі. Тверду речовину відфільтровували і промивали 24л гептану. Одержували твердий продукт (98,8% чистота, $>99,95\%$ ee за даними РХ). Тверду речовину потім повторно розчиняли в 12,5л MeOH (ендотермічний процес). При кімнатній температурі додавали 3л води і суміш витримували до початку кристалізації. Додавали воду (9,5л) протягом ~ 60 хвилин при кімнатній температурі. Після витримання протягом 60 хвилин суспензію фільтрували і тверду речовину промивали 5л суміші MeOH/вода (1/1,5), 5л суміші MeOH/вода (1/4) і потім 4л води. Твердий продукт сушили при 50°C у вакуумі (99,9% чистота за даними РХ, $>99,95\%$ ee).

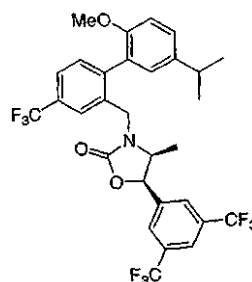
ВЕРХ метод аналізу, використаний на стадії 3:

Колонка Асе-С8 250 \times 4,6мм. А: MeCN; В: 0,1% H_3PO_4 в H_2O ;

Градiєнт: 5А:95В при 0хв. до 95А:5В при 9хв.; витримання 95А:5В до 13 хвилин; повернення до 5А:95В 13-15 хвилин.

Умови: 35°C , 1,5мл/хв., 210нм.

Приклад 18

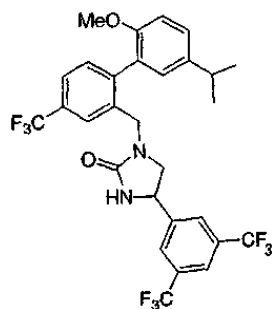


Еритро-5-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-3-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил-1,3-оксазолідин-2-он

Біс(триметилсиліл)амід натрію (172мл 1М розчину у ТГФ, 0,172ммоль) додавали до перемішаного розчину еритро-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону (50мг, 0,129ммоль) у безводному ТГФ (1мл) при кімнатній температурі в атмосфері N_2 . Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин і додавали через канюлю розчин 2-(бромметил)-5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфенілу (27,0мг, 0,0861ммоль) у безводному ТГФ (2мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Реакцію гасили насиченим розчином NH_4Cl (10мл) і екстрагували EtOAc (3 \times 20мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі (10мл), сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Його очищали з використанням флеш-хроматографії (Si, 12 \times 160мм, градiєнт 0-40% EtOAc у гексанах), одержуючи еритро-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он у вигляді безбарвного масла. $R_f=0,64$ (20% EtOAc/гексани). РХ/МС: обчислено= 620,18; знайдено= 620,2 ($\text{M}+1$) $^+$. ^1H ЯМР (бензол- d_6 , 600МГц, суміш атропізомерів у співвідношенні 1:1) δ 7,94 (с, 0,5Н), 7,72 (с, 0,5Н), 7,64 (с, 0,5Н), 7,63 (с, 0,5Н), 7,39-7,34 (м, 3Н), 7,12-7,04 (м, 2Н), 6,95 (д, $J=2,1$ Гц, 0,5Н), 6,86 (д, $J=1,7$ Гц, 0,5Н), 6,64 (д, $J=8,5$ Гц, 0,5Н), 6,56 (д, $J=8,5$ Гц, 0,5Н), 4,99 (д, $J=15,9$ Гц, 0,5Н), 4,93 (д, $J=15,9$ Гц, 0,5Н), 4,73 (д, $J=7,9$ Гц, 0,5Н), 4,61 (д, $J=7,9$ Гц, 0,5Н), 3,88 (д, $J=15,9$ Гц, 0,5Н), 3,82 (д, $J=15,9$ Гц, 0,5Н), 3,35 (с, 1,5Н), 3,24 (с, 1,5Н), 3,05 (с, $J=6,9$ Гц, 0,5Н), 3,01 (с, $J=6,9$ Гц, 0,5Н), 2,75 (м, 1Н), 1,19 (дд, $J=6,9$, 2,7Гц, 3Н), 1,17 (дд, $J=10,9$, 6,9Гц, 3Н), -0,18 (д, $J=6,4$ Гц, 1,5Н), -0,33 (т, $J=6,4$ Гц, 1,5Н). Дану сполуку розділяли на енантіомери, що складають

її, (4R,5S)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он і (4S,5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он з використанням хіральної ВЕРХ (колонка AD, 20×250мм. 3% i-PrOH у гептані).

Приклад 19



4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-1-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]імідазолідин-2-он

Стадія А: трет-бутил{2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-гідроксіетил}[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]карбамат

До розчину 1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-(([[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]аміно)етанолю (приклад 6, стадія В, 325,0мг, 0,561ммоль) у CH_2Cl_2 (15мл) додавали BOC_2O (122мг, 0,561ммоль) і DIPEA (98мкл, 0,561ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 5 годин додатково додавали BOC_2O (50мг, 0,229ммоль) і DIPEA (50мкл, 0,287ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш потім концентрували до ~2мл, розбавляли гексаном (8мл) і очищали флеш-хроматографією з використанням від 10 до 20% EtOAc/гексани, одержуючи трет-бутил{2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-гідроксіетил}[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]карбамат. $R_f=0,38$ (25% EtOAc/гексани). $PX/MC=580,3$ ($M+1-\text{BOC}$)⁺. ^1H ЯМР (CD_2Cl_2 , 500МГц) δ 7,78 (с, 1H), 7,54-7,67 (м, 4H), 7,23-7,33 (м, 2H), 6,90-6,95 (м, 2H), 3,15-4,82 (м, 9H), 2,87 (м, 1H), 1,19-1,43 (м, 15H).

Стадія В: 1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-((трет-бутоксикарбоніл){[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}аміно)етилметан-сульфонат

До розчину трет-бутил{2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-гідроксіетил}[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]карбамату (350,1мг, 0,516ммоль) у CH_2Cl_2 (15мл) додавали DIPEA (450мкл, 2,58ммоль). Розчин охолоджували до 0°C і додавали MsCl (100мкл, 1,29ммоль). Після перемішування протягом 45 хвилин при 0°C реакційну суміш розбавляли EtOAc (100мл) і промивали насиченим розчином NaHCO_3 (25мл), насиченим розчином солі (25мл), 1н HCl (25мл) і насиченим розчином солі (2×25мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 ,

фільтрували, і концентрували. Залишок пропускали через короткий шар силікагелю з використанням 25% EtOAc/гексани і концентрували. Продукт, 1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-((трет-бутоксикарбоніл){[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}аміно)етилметансульфонат відразу ж використовували у наступній реакції без додаткового охарактеризування. $R_f=0,33$ (25% EtOAc/гексани).

Стадія С: трет-бутил {2-азидо-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етил} [[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]карбамат

1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-((трет-бутоксикарбоніл){[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}аміно)етилметансульфонат, одержаний у попередній реакції, розчиняли в DMPU (15мл) і обробляли NaN_3 (140мг, 2,15ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин і потім розбавляли EtOAc (75мл). Розчин промивали H_2O (5×40мл) і насиченим розчином солі (40мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, і концентрували. Залишок очищали з використанням суміші 20% EtOAc/гексани, одержуючи трет-бутил{2-азидо-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етил}[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]карбамат. $R_f=0,52$ (15% EtOAc/гексани). $PX/MC=605,3$ ($M+1-\text{BOC}$)⁺. ^1H ЯМР (C_6D_6 , 500МГц, 70°C) δ 7,80 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,36 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,01-7,11 (м, 2H), 6,89 (м, 1H), 6,64 (д, J=8,6Гц, 1H), 4,22-4,69 (м, 3H), 3,28 (с, 3H), 2,61-3,16 (м, 3H), 1,34 (с, 9H), 1,13-1,18 (м, 6H).

Стадія D: суміш трет-бутил{2-аміно-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етил}[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]карбамату і трет-бутил{1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-(([[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]аміно)етил)карбамату

До розчину трет-бутил{2-азидо-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етил} [[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]карбамату (300мг, 0,426ммоль) в EtOAc (15мл) додавали 10% Pd-на-C (100мг). Реакційну суміш вмішували в атмосферу H_2 і перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. До цього моменту реакція завершувалася, даючи суміш двох продуктів: трет-бутил {2-аміно-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етил}[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]карбамату і трет-бутил {1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-(([[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]аміно)етил)карбамату. Каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували, одержуючи суміш продуктів. $PX/MC=679,3$ ($M+1$)⁺. Продукти використовували у наступній реакції без додаткового очищення або охарактеризування.

Стадія E: 1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N²-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]етан-1,2-діамін

До розчину 283,5мг (0,418ммоль) суміші трет-бутил{2-аміно-2-[3,5-

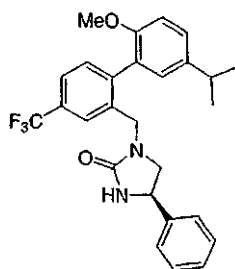
біс(трифторметил)феніл]етил}{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамату і трет-бутил[1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-([5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил)аміно]етил}карбамату у CH_2Cl_2 (15мл) додавали ТФОК (1,5мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин і потім виливали в 1н NaOH (50мл). Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3×50мл) і органічні екстракти об'єднували, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії з використанням від 5 до 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ давало 1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]- N^2 -{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}етан-1,2-діамін. $R_f=0,46$ (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). $\text{PX}/\text{MC}=579,2$ ($\text{M}+1$)⁺. ^1H ЯМР (CD_2Cl_2 , 500МГц) δ 7,83 (с, 2H), 7,77 (с, 2H), 7,55 (д, $\text{J}=7,8\text{Гц}$, 1H), 7,31 (д, $\text{J}=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,24 (дд, $\text{J}=8,4$, $2,3\text{Гц}$, 1H), 6,99 (д, $\text{J}=2,0\text{Гц}$, 1H), 6,92 (д, $\text{J}=8,5\text{Гц}$, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,59-3,76 (м, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,88 (м, 1H), 2,67 (дд, $\text{J}=11,9$, $4,3\text{Гц}$, 1H), 2,51 (м, 1H), 1,22 (д, $\text{J}=6,9\text{Гц}$, 6H).

Стадія F: 4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-1-{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}імідазолідин-2-он

Розчин 1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]- N^2 -{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}етан-1,2-діаміну (125,2мг, 0,217ммоль) в CH_2Cl_2 (30мл) охолоджували до 0°C і додавали DIPEA (227мкл, 1,30ммоль). Потім додавали трифосген (32,2мг, 0,109ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 45 хвилин і потім виливали у насичений розчин NaHCO_3 (20мл). Суміш екстрагували EtOAc (100мл) і органічний шар промивали насиченим розчином солі (25мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією з використанням 40% EtOAc/гексанах, одержуючи 4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-1-{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}імідазолідин-2-он. $R_f=0,22$ (40% EtOAc/гексан). $\text{PX}/\text{MC}=605,2$ ($\text{M}+1$)⁺. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500МГц) (атропоізомери присутні у співвідношенні 1:1; спостерігається подвоєння деяких піків) δ 7,83 (с, 1H), 7,78 (с, 2H), 7,55-7,62 (м, 2H), 7,32 (д, $\text{J}=7,8\text{Гц}$, 1H), 7,22 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,88 (д, $\text{J}=8,3\text{Гц}$, 1H), 5,33 і 5,24 (2с, 1H), 4,80-4,88 (м, 1H), 4,00-4,61 (м, 2H), 3,72 і 3,70 (2с, 3H), 3,55-3,59 (м, 1H), 2,83-2,93 (м, 2H), 1,17-1,23 (м, 6H).

Два енантіомери даної сполуки можуть бути розділені з використанням хіральної колонки AD з використанням 5% IPA/гептанах.

Приклад 20



(4R)-1-{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-4-фенілімідазолідин-2-он

Стадія A: трет-бутил[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]карбамат

До розчину (2R)-2-аміно-2-фенілетанолу (400мг, 2,91ммоль) в CH_2Cl_2 (15мл) додавали BOC_2O (636мг, 2,91ммоль) і DIPEA (507мкл, 2,91ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, розбавляли EtOAc (75мл) і промивали H_2O , насиченим розчином солі, 1н HCl , насиченим розчином солі, насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим розчином солі (по 25мл кожного). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії з використанням 50% EtOAc/гексани давало трет-бутил[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]карбамат. $R_f=0,23$ (40% EtOAc/гексан). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 600МГц) δ 7,27-7,37 (м, 5H), 5,27 (ушир.с, 1H), 4,78 (ушир.с, 1H), 3,83 (ушир.с, 2H), 2,46 (ушир.с, 1H), 1,44 (ушир.с, 9H).

Стадія B: трет-бутил[(1R)-2-оксо-1-фенілетил]карбамат

До розчину трет-бутил[(1R)-2-гідрокси-1-фенілетил]карбамату (200мг, 0,844ммоль) в CH_2Cl_2 (20мл) при 0°C додавали періодинан Десс-Мартіна (447мг, 1,05ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 15 хвилин і потім при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім розбавляли EtOAc (75мл) і швидко промивали 10% K_2CO_3 (2×30мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення залишку на короткій колонці з силікагелем з використанням 50% EtOAc/гексани давало трет-бутил[(1R)-2-оксо-1-фенілетил]карбамат. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 600МГц) (спостерігали основний і мінорний конформери) Наведені дані для основного конформера δ 9,53 (с, 1H), 7,29-7,40 (м, 5H), 5,80 (ушир.с, 1H), 5,31 (м, 1H), 1,42 (с, 9H). Цю речовину відразу ж використовували у наступній реакції.

Стадія C: трет-бутил[(1R)-2-([5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил)аміно]-1-фенілетил]карбамат

До розчину трет-бутил[(1R)-2-оксо-1-фенілетил]карбамату (113,8мг, 0,484ммоль) в MeOH (7мл) додавали 1-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метенамін (98мг, 0,303ммоль) з подальшим доданням NaCNBH_3 (30мг, 0,477ммоль) і HOAc (2 краплі). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, розбавляли EtOAc (75мл) і промивали 1н NaOH (25мл) і насиченим розчином солі (25мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії з використанням від 5 до 25% EtOAc/гексани давало трет-бутил[(1R)-2-([5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил)аміно]-1-фенілетил]карбамат. $R_f=0,30$ (25% EtOAc/гексан). $\text{PX}/\text{MC}=543,4$ ($\text{M}+1$)⁺.

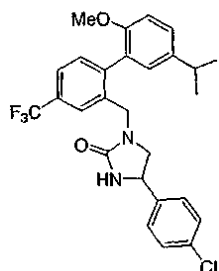
Стадія D: (1R)- N^2 -{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-1-фенілетан-1,2-діамін

До розчину трет-бутил[(1R)-2-({[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифтор-метил)біфеніл-2-іл]метил}аміно)-1-фенілетил]карбамату (150мг, 0,277ммоль), що містить незначні домішки, в CH_2Cl_2 (10мл) додавали ТФОК (1мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім виливали в 1н NaOH (25мл). Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3×25мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення одержаного залишку за допомогою флеш-хроматографії з використанням від 0 до 10% MeOH/ CH_2Cl_2 давало (1R)-N²-{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-1-фенілетан-1,2-діамін. $R_f=0,27$ (10% MeOH/ CH_2Cl_2). PX/MC=443,4 (M+1)⁺.

Стадія E: (4R)-1-{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-4-фенілімідазолідин-2-он

Розчин (1R)-N²-{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-1-фенілетан-1,2-діаміну (96,0мг, 0,22ммоль) в CH_2Cl_2 (15мл) охолоджували до 0°C і додавали DIPEA (230мкл, 1,32ммоль) з подальшим доданням трифосгену (32,6мг, 0,11ммоль). Через 45 хвилин реакційну суміш виливали у насичений розчин NaHCO_3 (25мл). Суміш екстрагували EtOAc (75мл). Органічний шар промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії з використанням від 10 до 60% EtOAc/гексани давало (4R)-1-{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-4-фенілімідазолідин-2-он. Мінорний енантіомер видаляли за допомогою хіральної ВЕРХ з використанням хіральної колонки AD і 15% IPA/гептани, одержуючи енантіомерно чистий продукт. $R_f=0,16$ (40% EtOAc/гексани). PX/MC=469,3 (M+1)⁺. ¹H ЯМР (CDCl_3 , 500МГц) (атропоізомери присутні у співвідношенні 1:1; спостерігалось подвоєння деяких піків) δ 7,65 (м, 1H), 7,54 (д, J=7,7Гц, 1H), 7,21-7,36 (м, 7H), 6,87-6,94 (м, 2H), 4,65-4,77 (м, 2H), 4,10-4,49 (м, 2H), 3,71 і 3,72 (2с, 3H), 3,49-3,53 (м, 1H), 2,94-2,97 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 1,19-1,24 (м, 6H).

Приклад 21



4-(4-хлорфеніл)-1-{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}імідазолідин-2-он

Стадія A: 1-(4-хлорфеніл)-2-({[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифтор-метил)біфеніл-2-іл]метил}аміно)етанол

Розчин 1-[5'-ізопропіл-2'-метокси-5-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метанаміну (300мг, 1,1ммоль) і 2-(4-хлорфеніл)оксирану (143мкл, 1,2ммоль) в ізопропіловому спирті (10,5мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником про-

тягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували і очищали флеш-хроматографією з використанням від 5% до 80% EtOAc/гексани, одержуючи 1-(4-хлорфеніл)-2-({[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}аміно)етанол. $R_f=0,37$ (50% EtOAc/гексани). PX/MC=478,1 (M+1)⁺. ¹H ЯМР (CDCl_3 , 500МГц) δ 7,70 (с, 1H), 7,55 (д, J=7,5Гц, 1H), 7,33-7,19 (м, 6H), 6,97 (с, 1H), 6,90 (д, J=8,5Гц, 1H), 4,52 (м, 1H), 3,77-3,62 (м, 5H), 2,89 (м, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,51 (м, 1H), 1,24 (д, J=7,0Гц, 6H).

Стадія B: бензил [2-(4-хлорфеніл)-2-гідроксіетил]{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамат

До розчину 1-(4-хлорфеніл)-2-({[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}аміно)етанолу (40мг, 0,08ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) додавали дибензил дикарбонат (24мг, 0,08ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин і потім виливали в H_2O (15мл). Одержану суміш екстрагували EtOAc (50мл) і органічний шар промивали насиченим розчином солі (15мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії з використанням від 5% до 60% EtOAc/гексани давало бензил[2-(4-хлорфеніл)-2-гідроксіетил]{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамат. $R_f=0,20$ (25% EtOAc/гексани). PX/MC=612,2 (M+1)⁺. ¹H ЯМР (C_6D_6 , 600МГц; піки розширені або подвоєні; присутні ротамери і/або атропоізомери) δ 7,98-6,45 (м, 15H), 5,00-3,46 (м, 6H), 3,20-2,96 (м, 5H), 2,72 (м, 1H), 1,20-1,15 (м, 6H).

Стадія C: бензил [2-азидо-2-(4-хлорфеніл)етил]{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамат

Розчин бензил[2-(4-хлорфеніл)-2-гідроксіетил]{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамату (44мг, 0,07ммоль) в CH_2Cl_2 (6мл) охолоджували до 0°C і додавали N,N-діізопропілетиламін (63мкл, 0,36ммоль) з подальшим доданням метансульфонілхлориду (14мкл, 0,18ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин і потім виливали у насичений розчин NaHCO_3 (15мл). Одержану суміш екстрагували EtOAc (50мл) і органічний шар промивали насиченим розчином солі (15мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували через короткий шар silicaгелю і концентрували. Залишок розчиняли в DMPU (6мл) і додавали азид натрію (12мг, 0,18ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин і потім виливали в H_2O (15мл). Одержану суміш екстрагували EtOAc (50мл) і органічний шар промивали H_2O (2×15мл) і насиченим розчином солі (15мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії з використанням 25% EtOAc/гексани давало бензил[2-азидо-2-(4-хлорфеніл)етил]{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамат. $R_f=0,66$ (25% EtOAc/гексани). PX/MC=637,3 (M+1)⁺. ¹H ЯМР (C_6O_6 , 600МГц; піки подвоєні; присутні ротамери і/або атропоізомери) δ 8,03-6,52 (м,

15H), 5,00-5,08 (м, 2H), 4,76-4,12 (м, 3H), 3,28-2,86 (м, 5H), 2,77 (м, 1H), 1,23-1,18 (м, 6H).

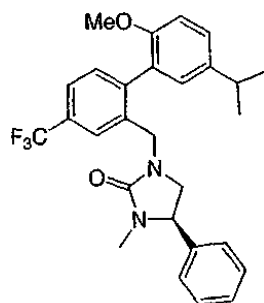
Стадія D: бензил [2-аміно-2-(4-хлорфеніл)етил][{5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамат

До розчину бензил[2-азидо-2-(4-хлорфеніл)етил] [{5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамату (30мг, 0,05ммоль) у ТГФ (1мл) додавали PtO₂ (8мг) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 1 години. Каталізатор видаляли фільтруванням через шар целіту з використанням 100% EtOAc і фільтрат концентрували, одержуючи неочищений бензил[2-аміно-2-(4-хлорфеніл)етил] [{5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамат. R_f=0,66 (25% EtOAc/гексани). PX/МС=611,3 (M+1)⁺.

Стадія E: 4-(4-хлорфеніл)-1-[{5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}імідазолідин-2-он

До розчину бензил [2-аміно-2-(4-хлорфеніл)етил][{5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамату (30мг, 0,05ммоль) у ТГФ (2мл) додавали біс(триметилсиліл)амід калію (295мкл 0,5M розчину у толуолі, 0,147ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім гасили насиченим розчином NH₄Cl (15мл). Одержану суміш екстрагували EtOAc (25мл) і органічний шар промивали H₂O (15мл) і насиченим розчином солі (15мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії з використанням від 5% до 60% EtOAc/гексани давало 4-(4-хлорфеніл)-1-[{5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}імідазолідин-2-он. R_f=0,46 (5% MeOH/CH₂Cl₂). PX/МС=503,1 (M+1)⁺. ¹H ЯМР (C₆D₆, 600МГц; спостерігалися атропоізмери, подвоєння піків) δ 7,90-7,03 (м, 6H), 6,89-6,20 (м, 4H), 4,69-3,88 (м, 3H), 3,16 (с, 3H), 2,88-2,30 (м, 3H), 1,18-1,13 (м, 6H).

Приклад 22



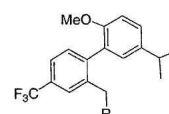
(4R)-1-[{5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-3-метил-4-фенілімідазолідин-2-он

До розчину (4R)-1-[{5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-4-фенілімідазолідин-2-ону (12,6мг, 0,0269ммоль) у ТГФ (1,5мл) додавали Mel (10мкл, 0,162ммоль) з подальшим доданням KHMDS (162мкл 0,5M розчину у толуолі, 0,081ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин і потім виливали у воду (10мл). Суміш ек-

трагували EtOAc (30мл) і органічний шар промивали насиченим розчином солі (10мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії з використанням 50% EtOAc/гексани давало (4R)-1-[{5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-3-метил-4-фенілімідазолідин-2-он. R_f=0,26 (40% EtOAc/гексани). PX/МС=483,2 (M+1)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц; спостерігалися атропоізмери, подвоєння піків) δ 7,68-7,53 (м, 2H), 7,21-7,36 (м, 7H), 6,87-6,94 (м, 2H), 4,08-4,56 (м, 3H), 3,72 і 3,71 (2с, 3H), 3,34-3,38 (м, 1H), 2,77-2,89 (м, 2H), 2,67 і 2,63 (2с, 3H), 1,18-1,26 (м, 6H).

Відповідно до способів, описаних у прикладах 1-22, були одержані сполуки, перераховані у таблиці 1.

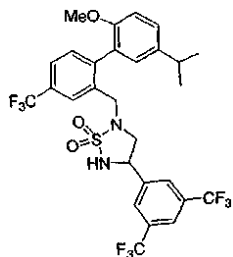
Таблиця 1



Приклад	R	PX/МС (M+1) ⁺
23		618,1
24		470,2
25		470,4
26		538,2
27		504,1
28		538,2
29		471,2
30		538,2
31		504,2
32		476,2
33		471,2
34		484,2
35		484,2

36		620,2
37		620,2
38		470,2
39		469,2
40		475,2
41		503,1
42		503,1
43		537,2
44		537,2
45		470,2
46		470,2
47		619,2
48		634,1
49		634,1

Приклад 50



4-[3,5-біс(трифторметил)феніл-2-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-1,2,5-тіазолідин-1,1-діоксид

Розчин 1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N²-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]етан-1,2-діаміну (8,0мг, 0,014ммоль) і сульфаміду (2,0мг, 0,021ммоль) у піридині

(300мкл) нагрівали до 120°C у запаяній ампулі. Через 3 години реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли 25мл EtOAc. Органічний розчин промивали 1н HCl (2×5мл) і насиченим розчином солі (1×5мл). сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення залишку препаративною ТШХ з використанням суміші 25% EtOAc/гексани давало 4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-1,2,5-тіазолідин-1,1-діоксид. R_f=0,29 (25% EtOAc/гексани). РХ/МС=641,1 (М+1)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц; присутні атропоізомери) δ 7,58-7,85 (м, 5H), 7,35-6,86 (м, 4H), 4,82-4,94 (м, 2H), 3,54-4,42 (м, 6H), 2,71-2,91 (м, 2H), 1,11-1,26 (м, 6H).

Приклад 51



5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-1,3-оксазолідин-2-он
Стадія А: [5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метанол

До розчину 1,08г 5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-карбонітрилу (приклад 3) в 25мл n-PrOH додавали 0,97г КОН. Суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником і перемішували при даній температурі протягом 36 годин, потім охолоджували і концентрували, одержуючи прозоре масло. Дане масло розподіляли між 15мл води і 10мл Et₂O. Водну фазу екстрагували 10мл Et₂O. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином солі (15мл), сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали з використанням флеш-хроматографії на колонці Biotage Horizon 40S, елюючи 1 ОК (об'ємом колонки) суміші 95% гексанів-5% суміші 5% мурашиної кислоти в ацетоні, з подальшим застосуванням лінійного градієнта ацетонової суміші у гексанах від 5 до 100% протягом 10 ОК. Одержану білу тверду речовину розчиняли в 10мл суміші бензол-MeOH у співвідношенні 9:1 і додавали надлишок TMSCH₂N₂. Суміш перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, потім гасили трифтороцтовою кислотою і концентрували. Залишок розчиняли у 15мл Et₂O і охолоджували до 0°C. Додавали по краплях, використовуючи ділільну лійку, 1М розчин LiAlH₄ в Et₂O (5,4мл). Охолоджувальну баню видаляли після завершення додавання, і суміш перемішували 2 години при кімнатній температурі, потім повторно охолоджували до 0°C і гасили шляхом додання по краплях 0,2мл води, 0,2мл 15% водного розчину NaOH і 0,5мл води. Охолоджувальну баню видаляли після завершення додавання, і суміш перемішували 30 хвилин при кімнатній температурі, фільтрували (промиваючи тверді речовини доволіно Et₂O) і концентрували. Флеш-хроматографія на колонці Biotage Horizon 40S, при елюванні 1 ОК 4% EtOAc у гексанах, з подальшим застосуванням лінійного градієнта EtOAc у гексанах від 4 до 100%

протягом 10 ОК давала вказану у заголовку сполуку. Мас-спектр (ESI) 307,2 (M-17). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 7,85 (с, 1H), 7,60 (д, J=8Гц, 1H), 7,33 (д, J=8Гц, 1H), 7,25 (дд, J=2Гц, 9Гц, 1H), 6,99 (д, J=2,5Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,5Гц, 1H), 4,49 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,90 (с, J=7Гц, 1H), 1,25 (д, J=7Гц, 6H).

Стадія В: 5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-карбальдегід

До розчину 0,725г [5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метанолу у 10мл CH_2Cl_2 додавали 1,14г періодинану Десс-Мартіна. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім фільтрували і концентрували. Залишок очищали з використанням флеш-хроматографії на колонці Biotage Horizon 40S, елюючи 1 ОК 1% EtOAc у гексанах, з подальшим застосуванням лінійного градієнта EtOAc у гексанах від 1 до 100% протягом 10 ОК, одержуючи вказану у заголовку сполуку. Мас-спектр (ESI) 323,2 (M+1) ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 9,81 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,88 (дд, J=1,5Гц, 8Гц, 1H), 7,54 (д, J=8Гц, 1H), 7,33 (дд, J=2Гц, 8Гц, 1H), 7,16 (д, J=2,5Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,5Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,95 (с, J=7Гц, 1H), 1,29 (д, J=7Гц, 6H).

Стадія С: 2-аміно-1-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]етанол

До розчину 0,679г 5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-карбальдегіду в 1,5мл CH_2Cl_2 додавали приблизно 5мг ZnI_2 , потім 0,23г триметилсилілціаніду. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім розподіляли між 15мл води і 10мл Et_2O . Водну фазу екстрагували $2 \times 10\text{мл}$ Et_2O . Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок розчиняли у 15мл Et_2O і охолоджували до 0°C . Додавали по краплях за допомогою ділільної лійки 1М розчин LiAlH_4 в Et_2O (4,2мл). Охолоджувальну баню видаляли після завершення додавання, і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім повторно охолоджувала до 0°C і гасили шляхом додання по краплях 0,15мл води, 0,15мл 15% водного розчину NaOH і 0,4мл води. Охолоджувальну баню видаляли після завершення додавання, і суміш перемішували 30 хвилин при кімнатній температурі, фільтрували (промиваючи тверді речовини довільно Et_2O) і концентрували, одержуючи вказану у заголовку сполуку, яку використовували без додаткового очищення Мас-спектр (ESI) 354,2 (M+1). Деякі сигнали у спектрі ^1H ЯМР подвоювалися внаслідок атропоізомерії. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 7,88 (с, 1H), 7,55 (т, J=7,5Гц, 1H), 7,22-7,28 (м, 2H), 6,99, 6,95 (д, J=2,5Гц, 1H), 6,92, 6,90 (см, 1H), 4,52 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,90 (с, J=7Гц, 1H), 2,81 (м, 1H), 2,60-2,70 (м, 2H), 1,23-1,28 (м, 6H).

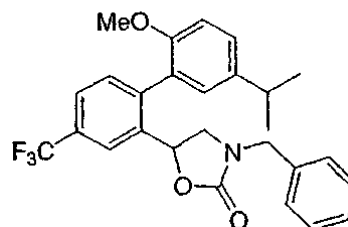
Стадія D: 5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-1,3-оксазолідин-2-он

При 0°C до розчину 0,44г 2-аміно-1-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]етанолу у 15мл CH_2Cl_2 додавали 0,241г діізопропілетиламіну, потім 0,185г трифосгену. Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин і потім розбавляли 30мл EtOAc і 20мл насиченого розчину NaHCO_3 . Фази відділяли і органічну фазу промивали 20мл насиченого розчину солі, сушили (Na_2SO_4) і концентрували. Залишок очищали з

використанням флеш-хроматографії на колонці Biotage Horizon 40S, елюючи 1 ОК 5% EtOAc у гексанах, з подальшим застосуванням лінійного градієнта EtOAc у гексанах від 5 до 100% протягом 10 ОК, одержуючи вказану у заголовку сполуку. Мас-спектр (ESI) 380,2 (M+1). Сигнали у спектрі ^1H ЯМР подвоєні внаслідок атропоізомерії. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 7,90, 7,86 (с, 1H), 7,66 (д, J=8Гц, 1H), 7,35 (д, J=8Гц, 1H), 7,27 (дд, J=2,5Гц, 8,5Гц, 1H), 7,03 (д, J=2,5Гц, 0,5H), 6,87-6,93 (м, 1,5H), 5,65, 5,50 (т, J=8Гц, 1H), 5,23, 5,09 (с, 1H), 3,75 (с, 1,5H), 3,69 (с, 1,5H), 3,68, 3,51 (т, J=9Гц, 1H), 3,31, 3,19 (т, J=8,5Гц, 0,5H), 2,90 (с, J=7Гц, 1H), 1,25, 1,24 (д, J=7Гц, 6H).

Додаткове очищення за допомогою ВЕРХ на колонці Chiralpak AD $2 \times 25\text{см}$ при елюванні 10% ізопропанолом у гептані зі швидкістю 9мл/хв давало два енантіомери: енантіомер А, $t_R=15,1\text{хв}$; енантіомер В, $t_R=17,4\text{хв}$.

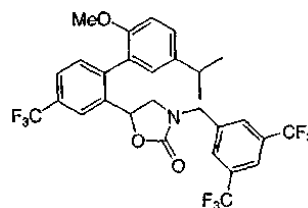
Приклад 52



3-Бензил-5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-1,3-оксазолідин-2-он

При 0°C до розчину 44мг 5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-1,3-оксазолідин-2-ону в 1мл ДМФ додавали 10мг гідриду натрію. Суміш перемішували 10 хвилин при кімнатній температурі і потім додавали 24мг бромистого бензилу. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім розбавляли 15мл EtOAc і 5мл води. Фази розділяли і органічну фазу промивали водою і насиченим розчином солі по 5мл кожного, сушили (Na_2SO_4) і концентрували. Залишок очищали з використанням флеш-хроматографії на колонці Biotage Horizon 25S, елюючи 1 ОК гексанів, з подальшим застосуванням лінійного градієнта EtOAc у гексанах від 0 до 50% протягом 10 ОК, одержуючи вказану у заголовку сполуку. Мас-спектр (ESI) 470,1 (M+1). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 7,86, 7,76 (с, 1H), 7,62 (д, J=8Гц, 1H), 7,14-7,40 (м, 7H), 7,01, 6,77 (д, J=2,5Гц, 1H), 6,87, 6,83 (д, J=8,5Гц, 1H), 5,45, 5,53 (м, 1H), 4,30-4,53 (м, 2H), 3,73, 3,55 (с, 3H), 3,48, 3,30 (м, 1H), 3,10, 2,96 (т, J=8,5Гц, 1H), 2,89, 2,82 (с, J=7Гц, 1H), 1,24, 1,16 (м, 6H).

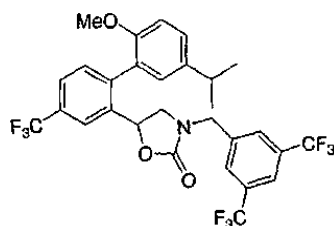
Приклад 53



3-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-1,3-оксазолідин-2-он (рацемічний)

Відповідно до способу, описаного у прикладі 50, з 43мг 5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-1,3-оксазолідин-2-ону і 43мг 3,5-біс(трифторметил)бензилброміду одержували вказану у заголовку сполуку. Мас-спектр (ESI) 606,1 (M+1). Сигнали у спектрі ^1H ЯМР подвоєні внаслідок атропоізомерії. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 7.58-7.88 (м, 5H), 7.34 (д, $J=8\text{Гц}$, 1H), 7.23 (м, 1H), 7.02, 6.79 (д, $J=2\text{Гц}$, 1H), 6.88, 6.85 (д, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 5.45, 5.42 (м, 1H), 4.52-4.64 (м, 1,5H), 4.36 (д, $J=15,5\text{Гц}$, 0,5H), 3.74, 3.57 (с, 3H), 3.49, 3.34 (м, 1H), 3.09, 2.99 (т, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 2.89, 2.81 (с, $J=7\text{Гц}$, 1H), 1.24, 1.12 (м, 6H).

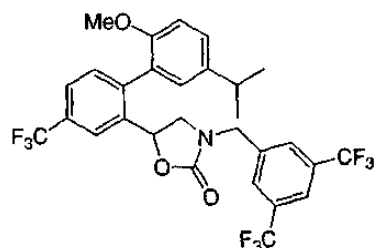
Приклад 54



3-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-1,3-оксазолідин-2-он (енантіомер А)

Відповідно до способу, описаного у прикладі 50, з 43мг 5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-1,3-оксазолідин-2-ону, енантіомеру А, і 43мг 3,5-біс(трифторметил)бензилброміду одержували вказану у заголовку сполуку. Аналітична ВЕРХ на колонці Chiralpak AS 4,6×250мм при елююванні 5% ізопропанолу у гептані при швидкості 0,5мл/хв.: $t_R=9,9\text{хв}$.

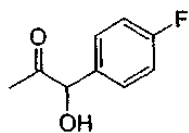
Приклад 55



3-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-1,3-оксазолідин-2-он (енантіомер В).

Відповідно до способу, описаного у прикладі 50, з 44мг 5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-1,3-оксазолідин-2-ону, енантіомеру В, і 43мг 3,5-біс(трифторметил)бензилброміду одержували вказану у заголовку сполуку. Аналітична ВЕРХ на колонці Chiralpak AS 4,6×250мм при елююванні 5% ізопропанолу у гептані при швидкості 0,5мл/хв.: $t_R=11,0\text{хв}$.

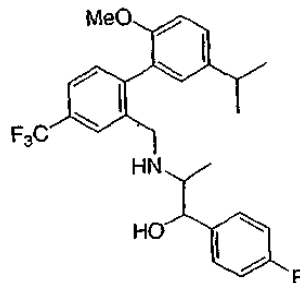
Приклад 56



1-(4-Фторфеніл)-1-гідроксіяцетон

Суспензію подрібненого LaCl_3 (26мг, 0,104ммоль) у безводному ТЕФ (7,8мл) в атмосфері N_2 охолоджували до -78°C і перемішували протягом 15 хвилин. Додавали розчин $n\text{-BuLi}$ (1,6М у гексанах, 195мкл, 0,312ммоль) і перемішування продовжували протягом 15 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до 0°C і перемішували протягом 30 хвилин. Додавали триметилсилілцанід (31мг, 42мкл, 0,312ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0°C і нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин. За допомогою канюлі додавали розчин ацетилтриметилсилану [Cunico, R. F., Kuan, C.-P., J. Org. Chem., 1985, 50, 5410-5413] (121мг, 1,04ммоль) і 4-фторбензальдегід (142мг, 1,14ммоль) у безводному ТГФ (19мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після цього додавали 1н HCl (24мл) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Додавали Et_2O (25мл) і органічний шар відділяли і промивали H_2O (2×25мл). Об'єднані водні шари екстрагували Et_2O (3×50мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Його очищали з використанням флеш-хроматографії (Si, 25×160мм, градієнт 0-50% EtOAc у гексанах), одержуючи 1-(4-фторфеніл)-1-гідроксіяцетон у вигляді безбарвної твердої речовини. $R_f=0,31$ (20% EtOAc /гексани). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500МГц) δ 7,29 (м, 2H), 7,08-7,04 (м, 2H), 5,06 (д, $J=3,6\text{Гц}$, 1H), 4,35 (т, $J=6,5\text{Гц}$, 1H), 2,05 (с, 3H).

Приклад 57

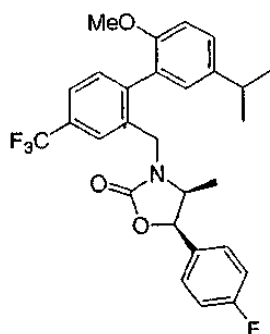


Еритро- і трео-1-(4-Фторфеніл)-2-((5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл)метил)аміно)пропан-1-ол

NaCNBH_3 (19мг, 0,306ммоль) додавали до розчину [[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]аміну (67мг, 0,204ммоль) і 1-(3,5-дихлорфеніл)-1-гідроксіяцетону (45мг, 0,204ммоль) в MeOH при кімнатній температурі з подальшим доданням оцтової кислоти (2 краплі). Реакційну суміш перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (20мл), H_2O (20мл) і насиченим розчином солі (5мл). Водний шар екстрагували EtOAc (2×20мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Його очищали з використанням флеш-хроматографії (Si, 12×160мм, градієнт 0-50% EtOAc у гексанах), одержуючи два можливих діастереоізомери, еритро-1-(4-фторфеніл)-2-((5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл)метил)аміно)пропан-1-ол (68,4мг) і трео-1-(4-

фторфеніл)-2-([5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифтор-метил)біфеніл-2-іл]метил)аміно)пропан-1-ол (4S,9мг) у вигляді безбарвних масел. Еритро-діастереоізомер: $R_f=0,40$ (20% EtOAc/гексани). РХ/МС: обчислено= 476,22; знайдено= 476,2 (M+1)⁺. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (с, 1H), 7,60 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,27 (дд, J=8,5, 2,3Гц, 1H), 7,19 (м, 2H), 7,04-6,92 (м, 4H), 4,63-4,56 (м, 1H), 3,85-3,65 (м, 7H), 2,92 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 1,26 (т, J=8,0Гц, 6H), 0,64 (т, J=5,4Гц, 3H). Трео-діастереоізомер: $R_f=0,20$ (20% EtOAc/гексани). РХ/МС: обчислено= 476,22; знайдено= 476,2 (M+1)⁺. ¹Н ЯМР (500МГц, CDCl₃) δ 7,73 (д, J=9,0Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,9Гц, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,24 (м, 3H), 7,07-6,97 (м, 3H), 6,92 (д, J=8,5Гц, 1H), 4,05 (д, J=7,9Гц, 1H), 3,82-3,70 (м, 5H), 3,59 (д, J=13Гц, 1H), 3,51 (д, J=13Гц, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,51 (м, 1H), 1,25 (м, 6H), 0,73 (д, J=6,4Гц, 3H).

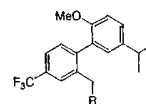
Приклад 58



Еритро-5-(4-Фторфеніл)-3-([5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил)-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он

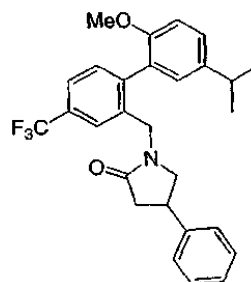
Як для прикладу 7, стадія 3. $R_f=0,38$ (20% EtOAc/гексани) РХ/МС: обчислено= 502,20; знайдено= 502,2 (M+1)⁺. ¹Н ЯМР (500МГц, бензол-d₆, суміш атропоізомерів у співвідношенні 1:1) δ 7,96 (с, 0,5H), 7,75 (с, 0,5H), 7,35 (д, τ=7,7Гц, 1H), 7,10-7,06 (м, 2H), 6,94 (д, J=2,1Гц, 0,5H), 6,88 (д, J=2,1Гц, 0,5H), 6,69-6,62 (м, 4,5 H), 6,55 (д, J=8,4Гц, 0,5H), 4,95 (д, J=15,9Гц, 0,5H), 4,86 (д, J=15,8Гц, 0,5H), 4,80 (д, J=7,9Гц, 0,5H), 4,70 (д, J=7,8Гц, 0,5H), 4,04 (д, J=15,8Гц, 0,5H), 3,93 (д, J=15,9Гц, 0,5H), 3,36 (с, 1,5H), 3,22 (с, 1,5H), 3,14 (м, 0,5H), 3,05 (м, 0,5H), 2,79-2,71 (м, 1H), 1,18 (м, 6H), 0,02 (д, J=6,5Гц, 1,5H), -0,04 (д, J=6,5Гц, 1,5H). Дану сполуку розділяли на два її енантіомери (4R,5S)-5-(4-фторфеніл)-3-([5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил)-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он і (4S,5R)-5-(4-фторфеніл)-3-([5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил)-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он з використанням хіральної ВЕРХ (колонка AD, 20×250мм, 3% EtOH у гептані).

Відповідно до способів, описаних у прикладі 58, одержували сполуки, перераховані у таблиці 2.



Приклад	R	РХ/МС (M+1) ⁺
59		502,2
60		502,2
61		552,2
62		552,2
63		552,1

Приклад 64



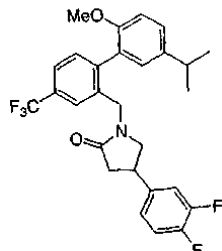
1-([5'-Ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил)-4-фенілпіролідин-2-он

Біс(триметилсиліл)амід натрію (114мкл 1М розчину у ТГФ, 0,114ммоль) додавали до перемішаного розчину 4-фенілпіролідин-2-ону [Winans, C. F., Adkins, H., J. Am. Chem. Soc, 1933, 55, 4167-4176] (17мг, 0,103ммоль) у безводному ТГФ (1мл) при кімнатній температурі в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин і додавали за допомогою канюлі розчин 2-(бромметил)-5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфенілу (20мг, 0,0516ммоль) у безводному ТГФ (2мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Реакцію гасили насиченим розчином NH₄Cl (10мл) і екстрагували EtOAc (3×20мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі (10мл), сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Його очищали з використанням флеш-хроматографії (Si, 12×160мм, 0-90% градієнт EtOAc у гексанах), одержуючи 1-([5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил)-4-фенілпіролідин-2-он у вигляді безбарвного масла.

$R_f=0,11$ (20% EtOAc/гексани). РХ/МС: обчислено= 468,22; знайдено= 468,2 (M+1)⁺. ¹Н ЯМР (600МГц, бензол-d₆, суміш атропоізомерів у співвідношенні 1:1) δ 7,79 (с, 0,5H), 7,73 (с, 0,5H), 7,33 (д, J=7,7Гц,

1H), 7,08-7,04 (м, 4H), 6,99 (м, 1H), 6,92 (с, 0,5H), 6,88 (с, 0,5H), 6,76 (дд, $J=16,0$, 7,4Гц, 2H), 6,60 (дд, $J=8,5$, 3,1Гц, 1H), 4,58 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 4,38 (т, $J=13,9$ Гц, 1H), 3,29 (с, 1,5H), 3,26 (с, 1,5 H), 2,85-2,73 (м, 3H), 2,63-2,57 (м, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 1H), 1,20-1,16 (м, 6H).

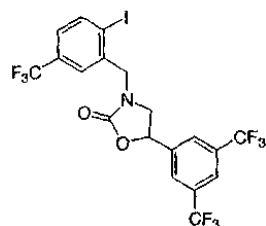
Приклад 65



4-(3,4-Дифторфеніл)-1-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил] піролідін-2-он

Одержаний способом, аналогічним описаному у прикладі 64, виходячи з 4-(3,4-дифторфеніл)піролідін-2-ону (одержаний способом, аналогічним описаному у [Marivet, M. C, Bourguignon, J.-J ; Lugnier, C, Mann, A., Stoclet, J.-C, Wermuth, C -G. J. Med. Chem., 1989, 32, 1450-1457]). РХ/МС: обчислено= 504,20; знайдено= 504,2 (M+1)⁺.

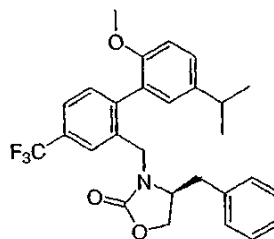
Приклад 66



5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[2-йод-5-(трифторметил)бензил]-1,3-оксазолідін-2-он

Перемішувану суспензію гідриду натрію (60% у маслі, 167мг, 4,18ммоль) у ТГФ (5мл) обробляли при 0°C 5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-1,3-оксазолідін-2-оном (500мг, 1,67ммоль), розчиненим у ТГФ (1мл), в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин і додавали по краплях розчин 2-(бромметил)-1-йод-4-(трифторметил)бензолу (610мг, 1,67ммоль) у ТГФ (1мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію гасили H₂O (1мл) і розподіляли між EtOAc (80мл) і H₂O (25мл). Водну фазу повторно екстрагували EtOAc (2×20мл) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі (30мл), сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Його очищали флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт 0-30% EtOAc у гексанах), одержуючи 5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[2-йод-5-(трифторметил)бензил]-1,3-оксазолідін-2-он. R_f=0,55 (515% EtOAc/гексани). РХ-МС 584 (M+1)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц) δ 8,05 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,95 (ушир.с, 1H), 7,85 (ушир.с, 2H), 7,51 (ушир.с, 1H), 7,32 (м, 1H), 5,72 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,74 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 4,64 (д, $J=15,3$ Гц), 4,14 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,47 (дд, $J=7,1$, 1,6Гц).

Приклад 67



(4S)-4-бензил-3-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-1,3-оксазолідін-2-он

Стадія А: (4S)-4-бензил-3-[2-йод-5-(трифторметил)бензил]-1,3-оксазолідін-2-он

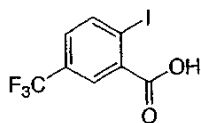
Перемішувану суспензію гідриду натрію (60% у маслі, 27мг, 0,68ммоль) у ТГФ (3мл) обробляли при 0°C (S)-4-бензил-2-оксазолідином (49мг, 0,27ммоль), розчиненим у ТГФ (1мл), в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин і додавали по краплях розчин 2-(бромметил)-1-йод-4-(трифторметил)бензолу (100мг, 0,27ммоль) у ТГФ (1мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакцію гасили H₂O (1мл) і розподіляли між EtOAc (80мл) і H₂O (25мл). Водну фазу повторно екстрагували EtOAc (2×20мл) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі (30мл), сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. Його очищали флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт 0-30% EtOAc у гексанах), одержуючи (4S)-4-бензил-3-[2-йод-5-(трифторметил)бензил]-1,3-оксазолідін-2-он. R_f=0,45 (15% EtOAc/гексани). РХ-МС 462 (M+1)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц): δ 8,04 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,54 (ушир.с, 1H), 7,33-7,27 (м, 5H), 7,11-7,10 (м, 2H), 7,32 (м, 1H), 4,80 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J=16,1$ Гц), 4,28 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,25 (т, $J=9,1$, 4,8Гц, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,16 (дд, $J=13,5$, 4,8Гц, 1H), 2,73 (дд, $J=9,1$, 4,4Гц, 1H).

Стадія В: (4S)-4-бензил-3-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-1,3-оксазолідін-2-он.

Перемішувану суспензію (4S)-4-бензил-3-[2-йод-5-(трифторметил)бензил]-1,3-оксазолідін-2-ону (63мг, 0,137ммоль), 2-метокси-5-ізопропілфенілборонової кислоти (52мг, 0,274ммоль), K₂CO₃ (47мг, 0,34ммоль) і Pd(OAc)₂ (9,2мг, 0,0137ммоль) у суміші ацетон:H₂O (5:1) (6мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розбавляли H₂O (15мл) і екстрагували EtOAc (3×30мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі (30мл), сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт 0-20% EtOAc у гексанах), одержуючи (4S)-4-бензил-3-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-1,3-оксазолідін-2-он. R_f=0,35 (15% EtOAc/гексани). РХ-МС 484 (M+1)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц) (присутні атропоізмери; у спектрі ¹H ЯМР спостерігали подвоєння деяких піків) δ 7,72 (ушир.с, 1H), 7,65 (ушир.с, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,32-7,22 (м, 3H), 7,08 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,90-6,84 (м, 3H), 4,80 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J=15,8$ Гц), 4,28

(т, J=8,7Гц, 1H), 3,96-3,92 (м, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,62-3,52 (м, 1H), 2,94-2,86 (м, 1H), 2,82 (дд, J=9,4, 3,9Гц, 1H), 2,42 (дд, J=9,6, 3,9 Гц), 1,26 (с, 3H), 1,10 (с, 3H).

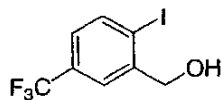
Приклад 68



2-Йод-5-(трифторметил)бензойна кислота

Гідроксид калію (3,78г; 0,0673моль) додавали до перемішаного розчину 2-йод-5-(трифторметил)бензонітрилу (приклад 2; 4г; 0,0135моль) у розчині ізопропанолі H₂O у співвідношенні 1:1 (60мл). Реакційну суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 14 годин і потім розподіляли між H₂O (50мл) і EtOAc (50мл). Водний шар екстрагували EtOAc (50мл) і підкислювали до pH 6 HCl. Водний шар додатково екстрагували EtOAc (4×50мл) і об'єднані екстракти промивали насиченим розчином солі (50мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи 2-йод-5-(трифторметил)бензойну кислоту у вигляді жовтої твердої речовини. PX/MC=317,0 (M+1)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц): δ 8,27 (д, J=1,6Гц, 1H), 8,25 (д, J=8,2Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,2, 1,8Гц, 1H).

Приклад 69



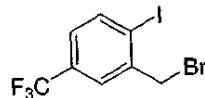
[2-Йод-5-(трифторметил)феніл]метанол

Комплекс боран-ТГФ (1,0М розчин у ТГФ; 94мл; 94ммоль) додавали до перемішаного розчину 2-йод-5-(трифторметил)бензойної кислоти (2,97г; 9,4ммоль) у ТГФ (300мл) при 0°C в атмосфері N₂. Реакційну суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин і потім обережно гасили 6N HCl доти, доки не припинялося виділення газу. Реакційну суміш розбавляли H₂O (250мл) і екстрагували EtOAc (3×250мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином солі (300мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали з використанням флеш-хроматографії (градієнт 0-25% EtOAc/гексани), одержуючи [2-йод-5-(трифторметил)феніл]метанол у вигляді білої твердої речовини. PX/MC=285,0 (M-17)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц): δ 7,97 (д, J=8,3Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,4Гц, 1H), 4,75 (с, 2H).

Альтернативний спосіб одержання: До розчину 2-йод-5-(трифторметил)бензальдегіду (приклад 80, стадія А, 9г) у ТГФ (100мл) і воді (10мл) при 0°C додавали NaBH₄ (0,5г). Реакційну суміш перемішували 30 хвилин. До реакційної суміші додавали розбавлену водну HCl (обережно). Суміш екстрагували простим ефіром і ефірний шар промивали водою, потім насиченим розчином солі. Ефірний шар потім сушили над безводним MgSO₄, фільтрували і концентрували. Речовину хроматографували на SiO₂ з використанням постадійного градієнта CH₂Cl₂/гексани у співвідношенні 1:3, потім CH₂Cl₂/гексани у співвідношенні 1:1, потім 100% CH₂Cl₂, одержуючи [2-йод-5-

(трифторметил)феніл]метанол у вигляді білої твердої речовини.

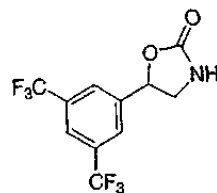
Приклад 70



2-(Брометил)-1-йод-4-(трифторметил)бензол

Чотирибромистий вуглець (1,86г; 5,6ммоль) і трифенілфосфін (1,47г; 5,6ммоль) додавали послідовно до перемішаного розчину [2-йод-5-(трифторметил)феніл]метанолу (1,13г; 3,74ммоль) в CH₂Cl₂ (25мл) при 0°C в атмосфері N₂. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Додавали другий еквівалент чотирибромистого вуглецю (1,2г; 3,74ммоль) і трифенілфосфіну (0,98г; 3,74ммоль) і реакційну суміш перемішували додатково протягом 14 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали з використанням флеш-хроматографії (градієнт 0-25% EtOAc/гексани), одержуючи 2-(брометил)-1-йод-4-(трифторметил)бензол у вигляді прозорого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц): δ 8,02 (д, J=8,2Гц, 1H), 7,73 (д, 84 J=1,8Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,3, 1,8Гц, 1H), 4,64 (с, 2H).

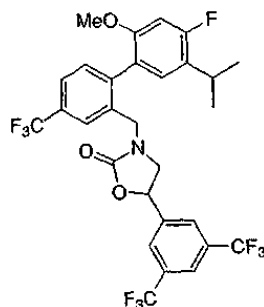
Приклад 71



5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-1,3-оксазолідин-2-он

Відповідно до способу, описаного у прикладі 13, з 5,46г 2-аміно-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етанолу одержували 5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-1,3-оксазолідин-2-он у вигляді не зовсім білої твердої речовини. PX/MC=300,1 (M+1)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц): δ 7,94 (с, 1H), 7,89 (с, 2H), 5,81-5,77 (м, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,17-4,12 (м, 1H), 3,59-3,55 (м, 1H).

Приклад 72



5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-1-[4'-фтор-5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-1,3-оксазолідин-2-он

Суміш 5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[2-йод-5-(трифторметил)бензил]-1,3-оксазолідин-2-ону (60мг; 0,103ммоль), (4-фтор-5-ізопропіл-2-метоксифеніл)боронової кислоти (27мг; 0,129ммоль), ацетату паладію (7мг; 0,0103ммоль) і карбонату калію (36мг; 0,257ммоль) у суміші аце-

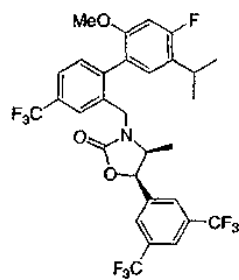
тон/вода у співвідношенні 5:1 (6мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Ацетон видаляли у вакуумі і залишок розбавляли H_2O (10мл) і екстрагували CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{мл}$). Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином солі (10мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали з використанням флеш-хроматографії (градієнт 0-25% EtOAc /гексани), одержуючи 5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[[4'-фтор-5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-1,3-оксазолідин-2-он у вигляді прозорого скла. $\text{PX}/\text{MC}=624,2$ ($\text{M}+1$)⁺. ^1H ЯМР (бензол- d_6 , 500МГц; суміш атропоізомерів у співвідношенні 1:1): δ 7,60 (с, 1,5H), 7,45 (с, 0,5H), 7,31-7,25 (м, 3H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,87-6,82 (м, 1H), 6,43-6,37 (м, 1H), 4,54 (д, $J=15,6\text{Гц}$, 0,5H), 4,40-4,36 (м, 1H), 4,47 (д, $J=15,6\text{Гц}$, 0,5H), 3,96 (д, $J=15,5\text{Гц}$, 0,5H), 3,80 (д, $J=15,8\text{Гц}$, 0,5H), 3,24-3,15 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,62-2,58 (м, 0,5H), 2,53-2,48 (м, 0,5H), 2,12-2,07 (м, 0,5H), 2,04-2,00 (м, 0,5H), 1,22-1,11 (м, 6H).

Рацемічна речовина була розділена за допомогою хіральної ВЕРХ з використанням 15% IPA/гептані і колонки OD на два енантіомери, що складають її.

(5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[[4'-фтор-5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-1,3-оксазолідин-2-он: $\text{PX}/\text{MC}=624,2$ ($\text{M}+1$)⁺. ^1H ЯМР (бензол- d_6 , 500МГц; суміш атропоізомерів у співвідношенні 1:1): δ 7,62 (с, 1,5H), 7,47 (с, 0,5H), 7,34-7,27 (м, 3H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,88-6,83 (м, 1H), 6,44-6,39 (м, 1H), 4,54 (д, $J=15,5\text{Гц}$, 0,5H), 4,47-4,41 (м, 1H), 4,33 (д, $J=15,6\text{Гц}$, 0,5H), 3,98 (д, $J=15,7\text{Гц}$, 0,5H), 3,82 (д, $J=15,8\text{Гц}$, 0,5H), 3,24-3,15 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,67-2,62 (м, 0,5H), 2,57-2,52 (м, 0,5H), 2,16-2,11 (м, 0,5H), 2,09-2,04 (м, 0,5H), 1,22-1,11 (м, 6H).

(5S)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[[4'-фтор-5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-1,3-оксазолідин-2-он: $\text{PX}/\text{MC}=624,2$ ($\text{M}+1$)⁺. ^1H ЯМР (бензол- d_6 , 500МГц; суміш атропоізомерів у співвідношенні 1:1): δ 7,63 (с, 1,5H), 7,48 (с, 0,5H), 7,35-7,27 (м, 3H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,88-6,83 (м, 1H), 6,44-6,38 (м, 1H), 4,54 (д, $J=15,8\text{Гц}$, 0,5H), 4,48-4,42 (м, 1H), 4,34 (д, $J=15,8\text{Гц}$, 0,5H), 3,99 (д, $J=15,8\text{Гц}$, 0,5H), 3,83 (д, $J=15,8\text{Гц}$, 0,5H), 3,25-3,15 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,68-2,63 (м, 0,5H), 2,58-2,53 (м, 0,5H), 2,18-2,12 (м, 0,5H), 2,10-2,05 (м, 0,5H), 1,23-1,11 (м, 6H).

Приклад 73



Стадія 1: (4S,5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[2-йод-5-(трифторметил)бензил]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он

До перемішуваної суспензії гідриду натрію (60% дисперсія у мінеральному маслі; 1,3г; 0,0325моль) у ТГФ (60мл) при 0°C в атмосфері N_2 додавали по краплях розчин (4S,5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону (приклад 17) (4,077г; 0,013моль) у ТГФ (50мл). Спостерігали виділення газу. Одержану суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, після чого додавали розчин 2-(бромметил)-1-йод-4-(трифторметил)бензолу (4,754г; 0,013моль) у ТГФ (20мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 14 годин. Реакційну суміш обережно гасили H_2O (15мл) і розподіляли між EtOAc (250мл) і H_2O (75мл). Водний шар екстрагували EtOAc ($3 \times 100\text{мл}$). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі (100мл), сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали з використанням флеш-хроматографії (градієнт 0-20% EtOAc /гексани), одержуючи 6,4г (82,5%) (4S,5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[2-йод-5-(трифторметил)бензил]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону у вигляді білої твердої речовини. $\text{PX}/\text{MC}=598,1$ ($\text{M}+1$)⁺. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500МГц): δ 8,03 (д, $J=8,2\text{Гц}$, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,30 (дд, $J=8,2\text{Гц}$, $J=2,0\text{Гц}$, 1H), 5,76 (д, $J=8\text{Гц}$, 1H), 4,88 (д, $J=15,8\text{Гц}$, 1H), 4,37 (д, $J=15,8\text{Гц}$, 1H), 4,09-4,02 (м, 1H), 0,8 (д, $J=6,6\text{Гц}$, 3H).

Стадія 2: (4S,5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[[4'-фтор-5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он

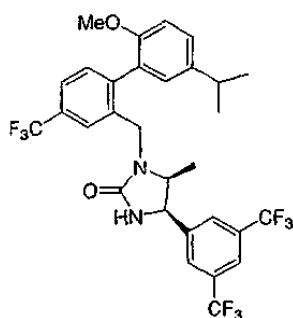
Перемішувану суміш (4S,5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[2-йод-5-(трифторметил)бензил]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону (4,29г; 7,19ммоль), (4-фтор-5-ізопропіл-2-метоксифеніл)боронової кислоти (приклад 78) (4,57г; 21,57ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (1,0г; 0,86ммоль) і карбонату натрію (6,35г) у суміші $\text{C}_6\text{H}_6/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (120мл/17мл/51мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником (100°C) в атмосфері N_2 протягом 14 годин. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc (200мл) і H_2O (100мл). Водну фазу екстрагували EtOAc ($3 \times 200\text{мл}$). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином солі (100мл), сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт 0-25% EtOAc /гексани), одержуючи (4S,5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[[4'-фтор-5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он у вигляді жовтої твердої речовини. Для видалення жовтої домішки 2,7г розчиняли в 165мл EtOH і додавали 275мг знебарвлювального активованого вугілля (активоване вугілля, Dargco, G-60, порошок 100меш, Aldrich). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин, фільтрували і концентрували у вакуумі. Розтирання з приблизно 25мл гексану давало 2,46г вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Спектр ^1H ЯМР вказував на слідів кількості домішок, які видаляли флеш-хроматографією на силікагелі (градієнт 0-15%

EtOAc/гексани). Залишковий розчинник видаляли ліофілізацією з ацетонітрилу. $R_X/MC=638,3$ ($M+1$)⁺. ¹H ЯМР (бензол-d₆, 500МГц, суміш атропоізомерів 1:1): δ 7,82 (с, 0,5H), 7,60 (с, 0,5H), 7,57 (с, 1H), 7,33 (д, J=8Гц, 1H), 7,27 (д, J=9,9 Гц, 2H), 7,02-6,98 (м, 1H), 6,89 (д, J=8,5Гц, 0,5H), 6,82 (д, J=8,5Гц, 0,5H), 6,45 (д, J=12,1Гц, 0,5H), 6,35 (д, J=11,9Гц, 0,5H), 4,94 (д, τ=16,0Гц, 0,5H), 4,87 (д, J=15,8Гц, 0,5H), 4,54 (д, J=8,0Гц, 0,5H), 4,50 (д, J=7,8 Гц, 0,5H), 3,74-3,66 (м, 1H), 3,23-3,15 (м, 1H), 3,12 (с, 1,5H), 2,99 (с, 1,5H), 2,97-2,92 (м, 0,5H), 2,89-2,84 (м, 0,5H), 1,21-1,09 (м, 6H), -0,27 (д, J=6,7 Гц, 1,5H), -0,40 (д, J=6,7Гц, 1,5H).

Альтернативний спосіб одержання (4S,5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-{{[4'-фтор-5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону:

Суміш (4S,5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[2-йод-5-(трифтор-метил)бензил]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону (50мг; 0,084ммоль), (4-фтор-5-ізопропіл-2-метоксифеніл)боронової кислоти (приклад 78, 22мг; 0,105ммоль), ацетату паладію (6мг; 0,0103ммоль) і карбонату калію (29мг; 0,257ммоль) у суміші ацетон/вода у співвідношенні 5:1 (6мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Ацетон видаляли у вакуумі і залишок розбавляли H₂O (10мл) і екстрагували CH₂Cl₂ (3×10мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином солі (10мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією (градієнт 0-25% EtOAc/гексани), одержуючи (4S,5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-{{[4'-фтор-5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он у вигляді прозорого скла.

Приклад 74



(4R,5S)-4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-1-{{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-5-метилімідазолідин-2-он.

Стадія А: (4S,5S)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-{{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он.

((4S,5S)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он) (46,2мг, 0,148ммоль) вмішували у суху колбу і додавали DMA (3мл). Додавали NaHMDS (296мкл 1М розчину у ТГФ, 0,296ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин. У цей момент через канюлю додавали простий метиловий ефір 2'-(бромметил)-5-ізопропіл-4'-(трифторметил)біфеніл-2-ілу (80,0мг, 0,207ммоль) у DMA (2мл). Через 30 хвилин реакцію гасили насиченим розчином NH₄Cl (2мл). Су-

міш розбавляли EtOAc (40мл). Органічний шар промивали водою (15мл) і насиченим розчином солі (15мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші 25% EtOAc/гексани давало (4S,5S)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-{{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он. $R_f=0,27$ (25% EtOAc/гексани). $R_X/MC=620,2$ ($M+1$)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц, присутні атропоізомери): δ 6,90-7,88 (м, 9H), 4,04-5,05 (м, 3H), 3,25-3,74 (м, 4H), 2,88 (м, 1H), 1,19-1,24 (м, 6H), 0,99-1,07 (м, 3H).

Стадія В: (1S,2S)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-{{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил} аміно)пропан-1-ол.

До розчину (4S,5S)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-{{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону

(147,7мг, 0,239ммоль) в EtOH (7,5мл) додавали H₂O (1,5мл) і KOH (150мг, 2,67ммоль). Розчин нагрівали при 75°C протягом 30 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали EtOAc (75мл) і органічний шар промивали H₂O (15мл) і насиченим розчином солі (2×15мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією, одержуючи (1S,2S)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-{{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}аміно)пропан-1-ол. $R_f=0,44$ (40% EtOAc/гексани). $R_X/MC=594,2$ ($M+1$)⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц): δ 6,93-7,78 (м, 9H), 3,51-4,20 (м, 6H), 2,91 (м, 1H), 2,49 (м, 1H), 1,22-1,26 (м, 6H), 0,79-0,81 (м, 3H).

Стадія С: трет-бутил((1S,2S)-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-гідрокси-1-метилетил){[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамат

До розчину (1S,2S)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-{{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}аміно)пропан-1-олу (135,5мг, 0,228ммоль) в CH₂Cl₂ (5мл) додавали BOC₂O (49,7мг, 0,228ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів, за цей час додавали 2 додаткові порції BOC₂O (по 25мг кожна). Через 2 дні реакційну суміш концентрували, і залишок очищали флеш-хроматографією з використанням суміші 20% EtOAc/гексани, одержуючи трет-бутил((1S,2S)-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-гідрокси-1-метил етил {[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамат. $R_f=0,41$ (40% EtOAc/гексани). $R_X/MC=594,2$ ($M+1-BOC$)⁺.

Стадія D: трет-бутил((1S,2R)-2-азидо-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-1-метилетил){[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамат.

У суху колбу завантажували ТГФ (1мл), діетил азодикарбоксилат (DEAD) (11мкл, 0,0698ммоль) і дифенілфосфорилазид (DPPA) (15мкл, 0,0698ммоль). Додавали за допомогою канюлі трет-бутил((1S,2S)-2-[3,5-

біс(трифторметил)феніл]-2-гідрокси-1-метилетил}{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамат (20,7мг, 0,0698ммоль) у ТГФ (1мл). Потім додавали Ph_3P (18,3мг, 0,0698ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім додатково додавали DEAD (11мкл, 0,0698ммоль), DPPA (15мкл, 0,0698ммоль) і Ph_3P (18,3мг, 0,0698ммоль). Ще через 30 хвилин реакційну суміш розбавляли EtOAc (40мл) і промивали водою і насиченим розчином солі (по 15мл кожного). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші 15% EtOAc/гексани давало трет-бутил{(1S,2R)-2-азидо-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-1-метилетил}{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамат. $R_f=0,60$ (25% EtOAc/гексани). $\text{PX/MS}=619,3$ ($\text{M}+1-\text{BOC}$)⁺.

Стадія E: (1R,2S)-1-азидо-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]пропан-2-амін.

До розчину трет-бутил{(1S,2R)-2-азидо-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-1-метилетил}{[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}карбамату (21,7мг, 0,030ммоль) в CH_2Cl_2 (2мл) додавали ТФОК (200мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і потім розбавляли CH_2Cl_2 (25мл). Розчин в CH_2Cl_2 промивали 1н NaOH (15мл) і водну фазу повторно екстрагували CH_2Cl_2 (25мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали насиченим розчином солі (20мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші 15% EtOAc/гексани давало (1R,2S)-1-азидо-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]пропан-2-амін. $R_f=0,45$ (15% EtOAc/гексани). $\text{PX/MS}=619,2$ ($\text{M}+1$)⁺.

Стадія F: (1R,2D)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N²-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]пропан-1,2-діамін.

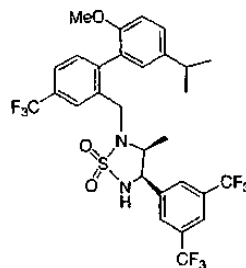
До розчину (1R,2S)-1-азидо-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]пропан-2-аміну (17,8мг, 0,0288ммоль) у ТГФ (3мл) додавали PtO_2 (12мг, 0,053ммоль). Реакційну суміш вміщували в атмосферу водню, що подається з балона, і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували. Залишок пропускали через короткий шар силікагелю з використанням 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 , одержуючи (1R,2S)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N²-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]пропан-1,2-діамін. $\text{PX/MS}=619,2$ ($\text{M}+1$)⁺.

Стадія G: (4R,5S)-4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-1-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-5-метилімідазолідин-2-он.

Розчин (1R,2S)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N²-[[5'-ізопропіл-2'-

метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил}пропан-1,2-діаміну (8,0мг, 0,0135ммоль) у CH_2Cl_2 (2мл) охолоджували до 0°C і додавали DIPEA (14мкл, 0,081ммоль) з подальшим доданням трифосгену (2мг, 0,00657ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин і потім розбавляли EtOAc (30мл). Реакційну суміш промивали насиченим розчином NaHCO_3 (10мл) і насиченим розчином солі (10мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії з використанням 40% EtOAc/гексани давало (4R,5S)-4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-1-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-5-метилімідазолідин-2-он. $R_f=0,24$ (40% EtOAc/гексани). $\text{PX/MS}=619,2$ ($\text{M}+1$)⁺. ¹H ЯМР (CD_2Cl_2 , 600МГц; присутні атропоізмери) δ 6,91-7,84 (м, 9H), 3,84-4,94 (м, 4H), 3,64-3,80 (м, 4H), 2,88 (м, 1H), 1,18-1,26 (м, 6H), 0,27-0,42 (м, 3H).

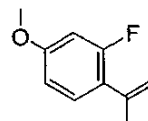
Приклад 75



(3S,4R)-4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-3-метил-1,2,5-тіазолідин-1,1-діоксид

У скляну реакційну пробірку завантажували (1R,2S)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N²-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]пропан-1,2-діамін (15,9мг, 0,0269ммоль), сульфамід (4мг, 0,0403ммоль) і піридин (600мкл). Пробірку продували потоком N_2 , запаювали і нагрівали при 120°C протягом 2 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc (40мл) і промивали H_2O , 1н HCl і насиченим розчином солі (по 10мл кожного). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищення залишку за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші 25% EtOAc/гексани давало (3S,4R)-4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-3-метил-1,2,5-тіазолідин-1,1-діоксид. $R_f=0,27$ (25% EtOAc/гексани). $\text{PX/MS}=655,2$ ($\text{M}+1$)⁺. ¹H ЯМР (C_6D_6 , 500МГц; присутні атропоізмери) δ 6,51-8,19 (м, 9H), 3,64-4,53 (м, 4H), 3,00-3,18 (м, 4H), 2,73 (м, 1H), 1,13-1,20 (м, 6H), -0,03-0,09 (м, 3H).

Приклад 76



2-фтор-1-ізопропеніл-4-метоксибензол

Стадія A: 2-(2-фтор-4-метоксифеніл)пропан-2-ол

До розчину 2'-фтор-4'-метоксіяцетофенону (4,45г, 26,5ммоль) у ТГФ (50мл) при 0°C додавали розчин 2,4М MeMgBr (11,6ммоль, 27,8ммоль). Суміш перемішували при 0°C і потім при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакцію гасили насиченим розчином хлориду амонію. Органічні продукти екстрагували етилацетатом (3×50мл). Об'єднані етилацетатні шари промивали насиченим розчином солі і сушили над сульфатом натрію. Кінцевий спирт одержували у вигляді масла після флеш-хроматографії на колонці з використанням суміші EtOAc:гексан= 2:8 як елюенту.

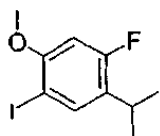
Стадія В: 2-фтор-1-ізопропеніл-4-метоксибензол

До розчину 2-(2-фтор-4-метоксифеніл)пропан-2-олу зі стадії А (3,89г, 21,14ммоль) у хлористому метилени (50мл) при 0°C додавали MsCl (1,95мл, 25,4ммоль) і триетиламін (6,52мл, 46,5ммоль). Розчин перемішували при 0°C і потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин розбавляли хлористим метиленом (100мл), промивали водою і сушили над сульфатом натрію. Вказану у заголовку сполуку одержували у вигляді масла після флеш-хроматографії на колонці з використанням суміші EtOAc:гексан= 1:9 як елюенту. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц) δ 7,25 (т, J=9,0 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=8,5, 2,5Гц, 1H), 6,63 (дд, J=13, 2,5Гц, 1H), 5,20 (д, J=17,0Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,18 (с, 3H).

Альтернативний шлях одержання 2-фтор-1-ізопропеніл-4-метоксибензолу:

Розчин біс(триметилсиліл)аміду натрію, 1,0М у тетрагідрофурані (714мл, 0,714м) додавали до суспензії бромиду метилтрифенілфосфонію (255г, 0,714м) у ТГФ (2,50л), охолодженої на льодяній бані. Одержану суспензію жовтого кольору перемішували протягом 30 хвилин при температурі льодяної бані і потім охолоджували до -78°C. Додавали по краплях всю кількість 2-фтор-4-метоксіяцетофенону (100г, 0,595м) у ТГФ (200мл) і перемішували при -78°C протягом 1,5 години. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 1 години, гасили оцтовою кислотою (~80мл) доти, доки колір реакційної суміші не змінювався від жовтого до не зовсім білого і перемішували протягом 30 хвилин (pH~7) (відмічалось легке екзотермічне розігрівання). Суміш концентрували, одержуючи залишок у вигляді «снігової каші», розбавляли його сумішшю гексан:етилацетат у співвідношенні 7:2 і залишали на ніч. Тверді речовини видаляли фільтруванням, і фільтрат концентрували, одержуючи жовте масло. Вказану у заголовку сполуку одержували після флеш-хроматографії на колонці з використанням суміші гексан:етил у співвідношенні 9:1 як елюенту.

Приклад 77

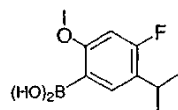


1-фтор-4-йод-2-ізопропіл-5-метоксибензол

Розчин 2-фтор-1-ізопропеніл-4-метоксибензолу (приклад 76, 1,96г, 11,81ммоль) у MeOH (30мл) завантажували разом з воднем при

тиску 1 атмосфера і каталітичною кількістю Pd/C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш фільтрували через целіт. Фільтрат потім додавали до суміші сульфату срібла (3,68г, 11,81ммоль) і йоду (3,00г, 11,81ммоль) у MeOH (10мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин доти, доки розчин не набував світло-жовтого забарвлення. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Вказану у заголовку сполуку одержували після флеш-хроматографії на колонці з використанням суміші EtOAc:гексан у співвідношенні 5:95 як елюенту. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц) δ 7,61 (д, J=8,0Гц, 1H), 6,56 (д, J=12,5Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,18 (м, 1H), 1,28 (м, 6H).

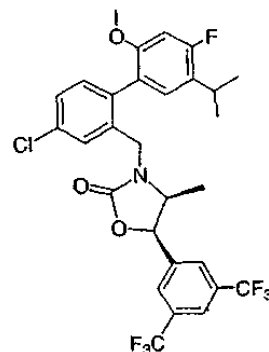
Приклад 78



(4-фтор-5-ізопропіл-2-метоксифеніл)боронова кислота

До розчину 1-фтор-4-йод-2-ізопропіл-5-метоксибензолу (приклад 77, 2,61г, 8,88ммоль) у ТГФ при -78°C додавали по краплях n-BuLi (4,26мл, 10,65ммоль, 2,5М). Розчин перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. Додавали триметилборат (2,98мл, 26,6ммоль). Розчин потім перемішували при -78°C протягом 3 годин. Реакцію гасили при -78°C насиченим розчином хлориду амонію і суміш нагрівали до кімнатної температури. Органічну частину екстрагували етилацетатом (3×50мл). Об'єднані етилацетатні шари промивали насиченим розчином солі і сушили над сульфатом натрію. Вказану у заголовку сполуку одержували у вигляді твердої речовини, що має достатню чистоту для наступної стадії. Додаткове очищення на силікагелі викликало розкладання продукту. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц) δ 7,74 (д, J=10,0Гц, 1H), 6,62 (д, J=12,5Гц, 1H), 5,65 (ушир.с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,20 (м, 1H), 1,22 (м, 6H).

Приклад 79



(4S,5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[(4-хлор-4'-фтор-5'-ізопропіл-2'-метоксибіфеніл-2-іл)метил]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он

Стадія А: 1-бром-2-(бромметил)-4-хлорбензол

Суміш 2-бром-5-хлортолуолу (2,00г, 9,75ммоль), NBS (2,08г, 11,7ммоль) і каталітичної кількості AIBN у чотирьохлористому вуглеці (50мл) перемішували в умовах кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин. ТШХ (EtOAc:гексан= 5:95) показувала відсутність вихідної ре-

човини. Суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Вказану у заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини після флеш-хроматографії на колонці з використанням суміші EtOAc/гексан= 5:95 як елюенту. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500МГц) δ 7,53 (д, $J=9,0\text{Гц}$, 1H), 7,47 (д, $J=2,5\text{Гц}$, 1H), 7,18 (дд, $J=8,5$, $2,5\text{Гц}$, 1H), 4,60 (с, 2H).

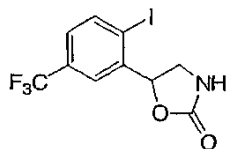
Стадія В. (4S,5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-(2-бром-5-хлорбензил)-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он

До розчину (4S,5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону (0,050г, 0,16ммоль) у ТГФ (1мл) при 0°C додавати NaH (7,6мг, 0,19ммоль, 60%). Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Додавали вказану у заголовку сполуку зі стадії А (0,059г, 0,21ммоль). Суміш цілком перемішували при 0°C протягом 1 години і нагрівали до кімнатної температури протягом 4 годин. Реакцію гасили насиченим розчином хлориду амонію. Органічну частину екстрагували етилацетатом ($3\times 15\text{мл}$). Об'єднані етилацетатні шари промивали насиченим розчином солі і сушили над сульфатом натрію. Вказану у заголовку сполуку одержували після очищення за допомогою препаративної ТШХ з використанням суміші EtOAc/гексан= 2:8 як елюенту. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500МГц) δ 7,92 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,55 (д, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 7,43 (д, $J=2,5\text{Гц}$, 1H), 7,23 (дд, $J=8,5$, $2,5\text{Гц}$, 1H), 5,77 (д, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 4,86 (д, $J=16,0\text{Гц}$, 1H), 4,36 (д, $J=16,0\text{Гц}$, 1H), 4,11 (м, 1H), 0,82 (д, $J=6,5\text{Гц}$, 3H).

Стадія С. (4S,5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-[(4-хлор-4'-фтор-5'-ізопропіл-2'-метоксибіфеніл-2-іл)метил]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он

Суміш (4S,5R)-5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-3-(2-бром-5-хлорбензил)-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону (44мг, 0,085ммоль), (4-фтор-5-ізопропіл-2-метоксифеніл)боронової кислоти (приклад 78, 23мг, 0,11ммоль), карбонату калію (25мг, 0,18ммоль) і каталітичну кількість PdOAc у суміші ацетон/вода у співвідношенні 4:1 нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Ацетон видаляли і додавали воду. Органіку екстрагували хлористим метиленом ($3\times 15\text{мл}$). Об'єднані шари хлористого метилена промивали насиченим розчином солі і сушили над сульфатом натрію. Вказану у заголовку сполуку одержували у вигляді твердої речовини після трі іаративної ВЕРХ хроматографії з оберненою фазою. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500МГц) с уміш рогамерів у співвідношенні 1:1: δ 7,90 (с, 1H), 7,73 (с, 2H), 7,49 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,68 (дд, $J=12,0$, $3,0\text{Гц}$, 1H), 5,63 (д, $J=8,0\text{Гц}$, $^{1/2}\text{H}$), 5,44 (д, $J=8,0\text{Гц}$, $^{1/2}\text{H}$), 4,85 (д, $J=10,0\text{Гц}$, $^{1/2}\text{H}$), 4,82 (д, $J=10,0\text{Гц}$, $^{1/2}\text{H}$), 4,03 (д, $J=16,0\text{Гц}$, $^{1/2}\text{H}$), 3,84 (м, $^{1/2}\text{H}$), 3,80 (с, 3H), 3,20 (м, 1H), 1,20 (м, 6H), 0,56 (д, $J=6,5\text{Гц}$, $^{3/2}\text{H}$), 0,38 (д, $J=6,5\text{Гц}$, $^{3/2}\text{H}$). PX-МС ($M+1$): 604,3, 4,61 хвилини.

Приклад 80



5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-1,3-оксазолідин-2-он

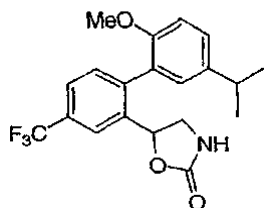
Стадія А: 2-йод-5-(трифторметил)бензальдегід До розчину 2-йод-5-(трифторметил)бензонітрилу (приклад 2, 42г) у CH_2Cl_2 (300мл) при -78°C додавали розчин DIBAL у CH_2Cl_2 (175мл, 1M) протягом 30 хвилин. Утворювався осад. Реакційну суміш нагрівали до 0°C . Додатково додавали по краплях 25мл розчину DIBAL протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливали в 200мл 2н водного розчину HCl, розбавляли простим ефіром і перемішували 1 годину. ТШХ аналіз показував, що імін все ще присутній, і додатково додавали 100мл 2н водного розчину HCl, і реакційну суміш перемішували протягом ночі. За даними ТШХ аналізу імін все ще був присутнім і додавали 200мл 2н водного розчину HCl, і суміш перемішували протягом 2 годин. Шари розділяли і водний шар повторно екстрагували простим ефіром. Ефірні екстракти об'єднували, промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Продукт очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю гексани/EtOAc у співвідношенні 95:5, одержуючи 2-йод-5-(трифторметил)бензальдегід у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 10,00 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,11 (д, $J=8\text{Гц}$, 1H), 7,53 (дд, $J=2\text{Гц}$, 8Гц , 1H).

Стадія В: 5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-1,3-оксазолідин-2-он

При 0°C до розчину 0,2г 2-йод-5-(трифторметил)бензальдегіду у 3мл EtOH додавали 0,13мл нітромагану, потім 0,28мл 2,5н розчину NaOH. Суміш перемішували при 0°C протягом 3 годин і потім нейтралізували шляхом додавання 2,1мл 0,33н водного розчину AcOH. Суміш розподіляли між 10мл води і 10мл EtOAc. Водну фазу екстрагували $2\times 5\text{мл}$ EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали 10мл насиченого розчину солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок розчиняли у 4мл MeOH і додавали 0,5мл 88% водної мурашиної кислоти. Додавали приблизно 200мг суспензії нікелю Ренея і суміш продували H_2 і перемішували в атмосфері H_2 з балона протягом 4 годин. Суміш фільтрували через шар целіту, промиваючи MeOH, і фільтрат концентрували. Залишок розподіляли між 10мл 10% водного розчину NH_4OH і 20мл EtOAc. Водну фазу екстрагували $2\times 10\text{мл}$ EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали 10мл насиченого розчину солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок розчиняли у 2мл CH_2Cl_2 . До розчину додавали 0,114мл діізопропілетиламіну, потім 0,065г трифосгену. Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, потім розбавляли 10мл EtOAc і 10мл насиченого розчину NaHCO_3 . Водну фазу екстрагували $2\times 10\text{мл}$ EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали 10мл насиченого розчину солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали з використанням флеш-хроматографії на колонці Biotage Horizon, 25S, елюючи 1 ОК 4% EtOAc у гексанах, з подальшим застосуванням лінійного градієнта EtOAc у гексанах від 4 до 100% протягом 10 ОК, одержуючи вказану у заголовку сполуку. Мас-спектр (ESI) 350,0 ($M+1$). ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 8,00 (д, $J=8\text{Гц}$, 1H), 7,74 (ушир.с, 1H), 7,33 (ушир.д, $J=8\text{Гц}$,

91

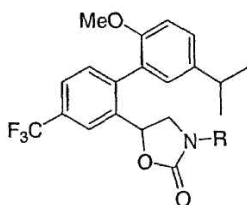
1H), 5,80 (дд, J=7Гц, 9Гц, 1H), 5,05-5,50 (ушир, 1H), 4,28 (т, J=9Гц, 1,5H), 3,36 (дд, J=7Гц, 9Гц, 1H).

Приклад 81

5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-1,3-оксазолідин-2-он
До розчину 65мг 5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-1,3-оксазолідин-2-ону. 45мг (5-ізопропіл-2-метоксифеніл)боронової кислоти і 66мг карбонату калію у 6мл ацетону і 1,5мл води додавали приблизно 5мг ацетату паладію. Суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником і перемішували при даній температурі протягом 1,5 години. Ацетон видаляли за допомогою роторного випарника і залишок розбавляли 10мл EtOAc і 10мл води. Водну фазу екстрагували 10мл EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали 10мл насиченого розчину солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали з використанням флеш-хроматографії на колонці Biotage Horizon, 25S, елюючи 1 ОК 10% EtOAc у гексанах, з подальшим застосуванням лінійного градієнта EtOAc у гексанах від 10 до 100% протягом 10 ОК, одержуючи вказану у заголовку сполуку. Спектральні дані наведені у прикладі 49.

Відповідно до способів, описаних у прикладі 52, одержували сполуки, перераховані у таблиці 3.

Таблиця 3

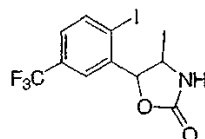


Приклад	R	Дані PX/MC (M+1)
82	 енантиомер A	488,1
83	 енантиомер A	504,1
84	 енантиомер A	495,1
85	 енантиомер A	476,2

86077

92

86	 енантиомер A, діастереомер A	484,2
87	 енантиомер A, діастереомер B	484,2
88	 енантиомер B, діастереомер A	484,2
89	 енантиомер B, діастереомер B	484,2

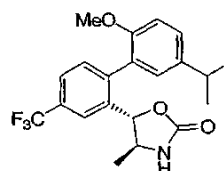
Приклад 90

5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он

Відповідно до способу, описаного у прикладі 80 і з використанням нітроетану з 0,2г 2-йод-5-(трифторметил)бензальдегіду одержували 0,102г цільового продукту, який розділяли на цис- і транс-ізомери за допомогою флеш-хроматографії Biotage Horizon на колонці 25S, елюючи 1 ОК 10% EtOAc у гексанах з подальшим застосуванням лінійного градієнта EtOAc у гексанах від 10 до 100% протягом 10 ОК.

транс-5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он: мас-спектр (ESI) 372,1 (M+1). ¹H ЯМР (500МГц; CDCl₃): δ 8,02 (д, J=8Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,5Гц, 1H), 7,32 (дд, J=2Гц, 8Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 5,39 (д, J=4Гц, 1H), 3,76 (кв.д, J=6Гц, 4,5Гц, 1H), 1,62 (д, J=6Гц, 3H).

цис-5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он: мас-спектр (ESI) 372,1 (M+1). ¹H ЯМР (500 Гц; CDCl₃): δ 7,98 (д, J=8Гц, 1H), 7,60 (ушир.с. 1H), 7,33 (дд, J=1,5Гц, 8Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 5,85 (д, J=8Гц, 1H), 3,76 (кв.д, J=8Гц, 7Гц, 1H), 0,81 (д, J=7Гц, 3H).

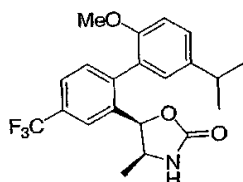
Приклад 91

транс-5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он (рацемічний)

До розчину 0,036г транс-5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону, 0,024г (5-ізопропіл-2-метоксифеніл)боронової кислоти і 0,04г карбонату калію у 2мл ацетону і 0,5мл води додавали приблизно 2мг ацетату паладію. Суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником і перемішували при цій температу-

рі протягом 1,5 години. Ацетон видаляли за допомогою роторного випарника і залишок розбавляли 10л EtOAc і 10мл води. Водну фазу екстрагували 10мл EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали 10мл насиченого розчину солі, сушили над Na_2SO_4 і концентрували. Залишок очищали з використанням флеш-хроматографії на колонці Biotage Horizon 25S, елюючи 1 ОК 10% EtOAc у гексанах з подальшим застосуванням лінійного градієнта EtOAc у гексанах від 10 до 100% протягом 10 ОК, одержуючи вказану у заголовку сполуку. Мас-спектр (ESI) 394,2 (M+1). Сигнали у спектрі ^1H ЯМР подвоюються внаслідок атропоізомерії. ^1H ЯМР (500МГц; CDCl_3): δ 7,80, 7,78 (с, 1H), 7,64, 7,63 (д, J=8Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,5Гц, 1H), 7,27, 7,26 (д, J=8Гц, 1H), 7,00, 6,95 (д, J=2,5Гц, 1H), 6,93, 6,92 (д, J=8Гц, 1H), 5,87, 5,81 (с, 1H), 5,16, 5,10 (д, J=5Гц, 1H), 3,70-3,78 (м, 3,5 H), 3,49 (м, 0,5H), 2,89 (м, 1H), 1,24 (м, 6H), 0,90, 0,70 (д, J=6,5Гц, 3H).

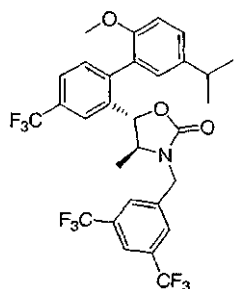
Приклад 92



цис-5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он (рацемічний)

Відповідно до способу, описаного у прикладі 91, з 0,046г цис-5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону одержували цільовий продукт. Мас-спектр (ESI) 394,2 (M+1). Сигнали у спектрі ^1H ЯМР подвоюються внаслідок атропоізомерії. ^1H ЯМР (500МГц; CDCl_3): δ 7,89, 7,88 (с, 1H), 7,65, 7,64 (д, J=7,5Гц, 1H), 7,34, 7,32 (д, J=8Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,5Гц, 1H), 6,98, 6,86 (д, J=2,5Гц, 1H), 6,91, 6,89 (д, J=8Гц, 1H), 5,83, 5,75 (с, 1H), 5,60, 5,61 (д, J=8Гц, 1H), 3,75 (с, 1,8H), 3,58-3,70 (м, 2H), 3,32 (м, 0,6H), 2,88 (м, 1H), 1,23 (м, 6H), 0,89, 0,71 (д, J=6,5Гц, 3H).

Приклад 93

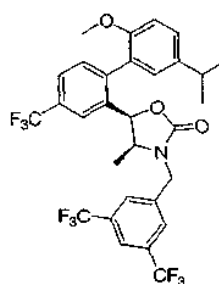


транс-3-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он (рацемічний)

До розчину 30мг транс-5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону в 1мл ДМФ при 0°C додавали 8мг гідриду натрію. Суміш перемішували 10 хвилин при кімнатній температурі і потім додавали 32мг 3,5-біс(трифторметил)бензилброміду. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім розбавляли 10мл EtOAc і 10мл води. Фази розділяли і водну фазу екстрагували 5мл

EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали 5мл насиченого розчину солі, сушили (Na_2SO_4) і концентрували. Залишок очищали з використанням флеш-хроматографії на колонці Biotage Horizon 25S, елюючи 1 ОК 4% EtOAc у гексанах з подальшим застосуванням лінійного градієнта EtOAc у гексанах від 4 до 100% протягом 10 ОК, одержуючи вказану у заголовку сполуку. Мас-спектр (ESI) 620,2 (M+1). Сигнали у спектрі ^1H ЯМР подвоюються внаслідок атропоізомерії. ^1H ЯМР (500МГц; CDCl_3): δ 7,53-7,80 (м, 5H), 7,33 (д, J=8Гц, 1H), 7,21-7,29 (м, 1H), 7,00, 6,76 (д, J=2,5Гц, 1H), 6,91, 6,86 (д, J=8,5Гц, 0,4 H), 5,15, 5,10 (д, J=4,5Гц, 1H), 4,80, 4,74 (д, J=16Гц, 1H), 4,25, 4,21 (д, J=16Гц, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,49 (с, 1H), 3,43 (м, 0,4 H), 3,18 (м, 0,5H), 2,77-2,98 (м, 1H), 1,24 (м, 3H), 1,16 (м, 3H), 0,78, 0,61 (д, J=6,5Гц, 3H).

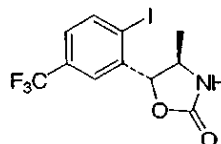
Приклад 94



цис-3-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-1-5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он (рацемічний)

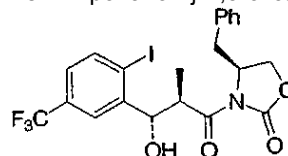
Відповідно до способу, описаного у прикладі 93, з 40мг цис-5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону і 42мг 3,5-біс(трифторметил)бензилброміду одержували вказану у заголовку сполуку. Мас-спектр (ESI) 620,2 (M+1). Сигнали у спектрі ^1H ЯМР подвоюються внаслідок атропоізомерії. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500МГц): δ 7,82-7,94 (м, 2H), 7,62-7,74 (м, 3H), 7,39, 7,37 (д, J=8Гц, 1H), 7,25, 7,17 (ушир.д, J=8,5Гц, 1H), 7,00, 6,78 (с, 1H), 6,87, 6,84 (д, J=8,5Гц, 1H), 5,59, 5,56 (д, J=4,5Гц, 1H), 4,96 (д, J=16Гц, 1H), 4,22, 4,11 (д, J=16Гц, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,58 (с, 1H), 3,40 (м, 0,4 H), 2,85-3,00 (м, 1H), 2,78 (м, 0,5H), 1,23 (д, J=7Гц, 3H), 1,06 (м, 3H), 0,88, 0,69 (д, J=6,5Гц, 3H).

Приклад 95



(4R,5R)-5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он

Стадія А: (4S)-4-бензил-3-[(2R,3S)-3-гідрокси-3-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-2-метилпропанол]-1,3-оксазолідин-2-он

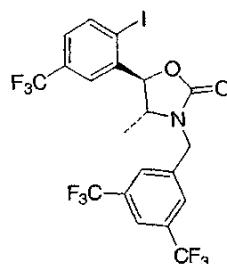


Суміш 1,8г 5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-карбальдегіду (приклад 80, стадія А), 1,16г (4S)-4-бензил-3-пропіоніл-1,3-оксазолідин-2-ону, 0,048г хлориду магнію, 1,40мл триетиламіну і 0,91мл хлортриметилсилану у 10мл EtOAc перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, потім фільтрували через шар силікагелю 10×10см, елюючи 400мл Et₂O. Фільтрат концентрували і додавали 10мл MeOH разом з 2 краплями трифтороцтової кислоти. Даний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і концентрували, одержуючи білдо-жовте масло. Залишок очищали з використанням флеш-хроматографії на колонці Biotage Horizon, 65i, елюючи 15 ОК 10%-ного ацетону у гексанах, одержуючи 1,42г (53%) вказаної у заголовку сполуки. Мас-спектр (ESI) 516,2 (M-OH). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500МГц): δ 8,00 (д, J=8,5Гц, 1H), 7,76 (д, J=2Гц, 1H), 7,22-7,32 (м, 4H), 7,07 (ушир.д, J=6,5Гц, 2H), 5,18 (дд, J=6,5Гц, 7,5Гц, 1H), 4,67 (м, 1H), 4,46 (кв.д, J=6,5Гц, 7,5Гц, 1H), 4,17 (т, J=9Гц, 1H), 4,11 (дд, J=3Гц, 9Гц, 1H), 3,97 (д, J=8Гц, 1H), 3,19 (дд, J=7Гц, 13,5Гц, 1H), 2,57 (дд, J=9,5Гц, 13,5Гц, 1H), 1,34 (д, J=7,5Гц, 3H).

Стадія В: (4R,5R)-5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он

До охолодженого до 0°C розчину 0,65г (4S)-4-бензил-3-[(2R,3S)-3-гідрокси-3-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-2-метилпропанол]-1,3-оксазолідин-2-ону у 6мл суміші тетрагідрофуран:вода у співвідношенні 3:1 додавали 0,102г гідроксиду літію в 1,5мл води, потім 0,554мл 30% водного розчину перекису водню. Розчин перемішували протягом 1 години при 0°C, у цей момент РХ/мас-спектрометричний аналіз показав, що вихідної речовини не залишилося. До холодного розчину додавали 1,5М розчин сульфату натрію (3,7мл), потім розчин виливали у ділильну лійку і екстрагували 2×10мл CH₂Cl₂, об'єднані екстракти в CH₂Cl₂ повторно екстрагували 20мл суміші водонасичений водний розчин NaHCO₃ у співвідношенні 3:1. Об'єднані водні шари підкислювали (pH<1) 6н HCl і екстрагували 4×10мл EtOAc. Об'єднані екстракти в EtOAc промивали 10мл насиченого розчину солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок розчиняли у 10мл толуолу. Додавали дифенілфосфорилазид (0,315мл) і 0,24мл триетиламіну і суміш перемішували протягом ночі при 100°C, потім охолоджували і концентрували. Залишок очищали з використанням флеш-хроматографії на колонці Biotage Horizon, 40S, елюючи 1 ОК 5% EtOAc у гексанах з подальшим застосуванням лінійного градієнта EtOAc у гексанах від 5 до 100% протягом 10 ОК, одержуючи 0,302г (67%) вказаної у заголовку сполуки. Мас-спектр (ESI) 372,1 (M+1). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 8,02 (д, J=8Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,5Гц, 1H), 7,32 (дд, J=2Гц, 8Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 5,39 (д, J=4Гц, 1H), 3,76 (кв.д, J=6Гц, 4,5Гц, 1H), 1,62 (д, J=6Гц, 3H). Аналітична ВЕРХ на колонці Chiralpak AD 4,6×250мм, елювання 4% етанолу у гептані при швидкості 0,75мл/хв. (tr=21,56 хвилин для R,R; tr=18,00 хвилин для S,S), показана 98% е.е.

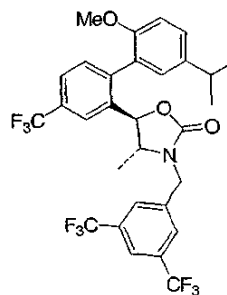
Приклад 96



(4R,5R)-3-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он

При 0°C до розчину 95мг (4R,5R)-5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону в 1мл ДМФ додавали 20мг гідриду натрію. Суміш перемішували 10 хвилин при 0°C; потім додавали 94мг 3,5-біс(трифторметил)бензилброміду. Суміш перемішували 10 хвилин при 0°C, потім розбавляли 10мл EtOAc і 10мл води. Фази розділяли і водну фазу екстрагували 10мл EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали 10мл насиченого розчину солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Залишок очищали з використанням флеш-хроматографії на колонці Biotage Horizon, 25M, елюючи 1 ОК 2% EtOAc у гексанах, з подальшим застосуванням лінійного градієнта EtOAc у гексанах від 2 до 100% протягом 10 ОК, одержуючи 0,121г (79%) вказаної у заголовку сполуки. Мас-спектр (ESI) 598,1 (M+1). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 8,00 (д, J=8,5Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,58 (ушир.с, 3H), 7,34 (дд, J=1,5Гц, 8Гц, 1H), 5,36 (д, J=4Гц, 1H), 4,89 (д, J=16Гц, 1H), 4,31 (д, J=16Гц, 1H), 4,48 (кв.д, J=6Гц, 4Гц, 1H), 1,55 (д, J=6,5Гц, 3H).

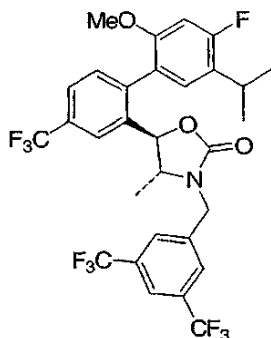
Приклад 97



(4R,5R)-3-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он

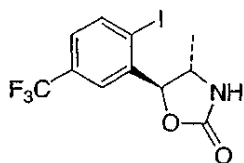
Відповідно до способу, описаного у прикладі 81, з 41мг (4R,5R)-3-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону і 17мг (5-ізопропіл-2-метоксифеніл)боронової кислоти одержували 39мг вказаної у заголовку сполуки (95%). Мас-спектр (ESI) 620,4 (M+1). Сигнали у спектрі ¹H ЯМР подвоєні внаслідок атропізомерії. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 7,53-7,80 (м, 5H), 7,33 (д, J=8Гц, 1H), 7,21-7,29 (м, 1H), 7,00, 6,76 (д, J=2,5Гц, 1H), 6,91, 6,86 (д, J=8,5Гц, 0,4 H), 5,15, 5,10 (д, J=4,5Гц, 1H), 4,80, 4,74 (д, J=16Гц, 1H), 4,25, 4,21 (д, J=16Гц, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,49 (с, 1H), 3,43 (м, 0,4 H), 3,18 (м, 0,5H), 2,77-2,98 (м,

1H), 1,24 (м, 3H), 1,16 (м, 3H), 0,78, 0,61 (д, J=6,5Гц, 3Гц).

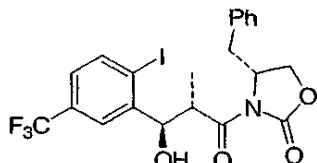
Приклад 98

(4R,5R)-3-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-5-[4'-фтор-5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он

Відповідно до способу, описаного у прикладі 81, з 38,5мг (4R,5R)-3-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону і 18мг (4-фтор-5-ізопропіл-2-метоксифеніл)боронової кислоти (приклад 78) одержували 27мг вказаної у заголовку сполуки (66%). Мас-спектр (ESI) 638,3 (M+1). Сигнали у спектрі ¹H ЯМР подвоєні внаслідок атропоізомерії. ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 7,55-7,80 (м, 5H), 7,29 (д, J=8Гц, 1H), 7,00, 6,77 (д, J=8,5Гц, 1H), 6,68, 6,63 (д, J=12Гц, 1H), 5,08, 5,04 (д, J=5Гц, 1H), 4,81, 4,75 (д, J=16Гц, 1H), 4,26, 4,23 (д, J=15,5Гц, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,50 (с, 1H), 3,43 (м, 0,5H), 3,12-3,24 (м, 1,5H), 1,24, 1,22 (д, J=5Гц, 3H), 1,17, 1,06 (д, J=7Гц, 3H), 0,84, 0,70 (д, J=6Гц, 3H).

Приклад 99

(4S,5S)-5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он Стадія А: (4R)-4-бензил-3-[(2S,3R)-3-гідрокси-3-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-2-метилпропанол]-1,3-оксазолідин-2-он

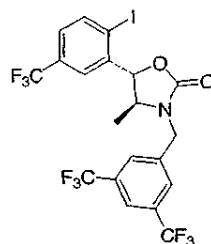


Відповідно до способу, описаного у прикладі 95, стадія А, з 0,72г 5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-карбальдегіду (приклад 80, стадія А), 0,466г (4R)-4-бензил-3-пропіоніл-1,3-оксазолідин-2-ону, 0,02г хлориду магнію, 0,56мл триетиламіну і 0,38мл хлортриметилсилану одержували 0,554г (52%) вказаної у заголовку сполуки. Мас-спектр (ESI) 516,2 (M-OH). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 8,00 (д, J=8,5Гц, 1H), 7,76 (д, J=2Гц, 1H), 7,22-7,32 (м, 4H), 7,07 (ушир.д, J=6,5Гц, 2H), 5,18 (дд, J=6,5Гц, 7,5Гц, 1H), 4,67 (м, 1H), 4,46 (кв.д,

J=6,5Гц, 7,5Гц, 1H), 4,17 (т, J=9Гц, 1H), 4,11 (дд, J=3Гц, 9Гц, 1H), 3,97 (д, J=8Гц, 1H), 3,19 (дд, J=7Гц, 13,5Гц, 1H), 2,57 (дд, J=9,5Гц, 13 5Гц, 1H), 1,34 (д, J=7,5Гц, 3H).

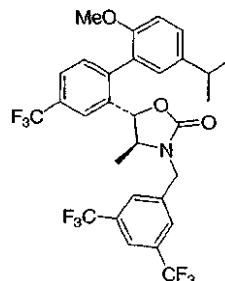
Стадія В: (4S,5S)-5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он

Відповідно до способу, описаного у прикладі 95 стадія В, з 0,214г (4R)-4-бензил-3-[(2S,3R)-3-гідрокси-3-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-2-метилпропанол]-1,3-оксазолідин-2-ону, 0,034г гідроксиду літію, 0,16мл 30%-ного водного розчину перекису водню, 0,1мл дифенілфосфорилазиду і 0,072мл триетиламіну одержували 0,118г (79%) вказаної у заголовку сполуки. Мас-спектр (ESI) 372,1 (M+1). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 8,02 (д, J=8Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,5Гц, 1H), 7,32 (дд, J=2Гц, 8Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 5,39 (д, J=4Гц, 1H), 3,76 (кв.д, J=6Гц, 4,5Гц, 1H), 1,62 (д, J=6Гц, 3H). Аналітична ВЕРХ на колонці Chiralpak AD 4,6×250мм при елююванні 4% етанолу у гептані зі швидкістю 0,75мл/хв. (t_R=21,56 хвилин для R,R; t_R=18,00 хвилин для S,S) показала 99% е.е.

Приклад 100

(4S,5S)-3-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он

Відповідно до способу, описаного у прикладі 96, з 0,108г (4S,5S)-5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону, 23мг гідриду натрію і 107мг 3,5-біс(трифторметил)бензилброміду одержували 0,151г (87%) вказаної у заголовку сполуки. Мас-спектр (ESI) 598,1 (M+1). ¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): δ 8,00 (д, J=8,5Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,58 (ушир.с, 3H), 7,34 (дд, J=1,5Гц, 8Гц, 1H), 5,36 (д, J=4Гц, 1H), 4,89 (д, J=16Гц, 1H), 4,31 (д, J=16Гц, 1H), 4,48 (кв.д, J=6Гц, 4Гц, 1H), 1,55 (д, J=6,5Гц, 3H).

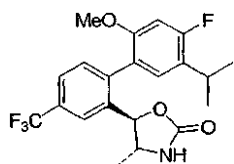
Приклад 101

(4S,5S)-3-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-5-[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он

Відповідно до способу, описаного у прикладі 81, з 40мг (4S,5S)-3-[3,5-біс(трифторметил)бензил]-5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-

ону і 17мг (5-ізопропіл-2-метоксифеніл)боронової кислоти одержували 39мг вказаної у заголовку сполуки (95%). Мас-спектр (ESI) 620,4 (M+1). Сигнали у спектрі ^1H ЯМР подвоєні внаслідок атропоізомерії. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 7,53-7,80 (м, 5H), 7,33 (д, J=8Гц, 1H), 7,21-7,29 (м, 1H), 7,00, 6,76 (д, J=2,5Гц, 1H), 6,91, 6,86 (д, J=8,5Гц, 0,4 H), 5,15, 5,10 (д, J=4,5Гц, 1H), 4,80, 4,74 (д, J=16Гц, 1H), 4,25, 4,21 (д, J=16Гц, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,49 (с, 1H), 3,43 (м, 0,4 H), 3,18 (м, 0,5H), 2,77-2,98 (м, 1H), 1,24 (м, 3H), 1,16 (м, 3H), 0,78, 0,61 (д, J=6,5Гц, 3 Гц).

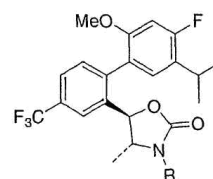
Приклад 102



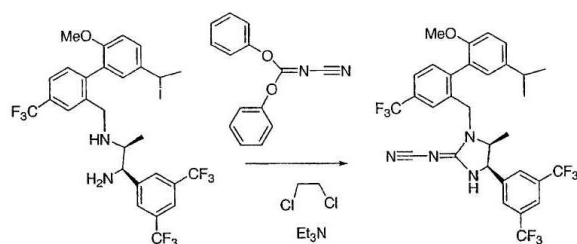
(4R,5R)-5-[4'-фтор-5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-он

Відповідно до способу, описаного у прикладі 81, з 240мг (4R,5R)-5-[2-йод-5-(трифторметил)феніл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону і 171мг (4-фтор-5-ізопропіл-2-метоксифеніл)боронової кислоти (приклад 78) одержували 241мг вказаної у заголовку сполуки (91%). Мас-спектр (ESI) 412,3 (M+1). Сигнали у спектрі ^1H ЯМР подвоєні внаслідок атропоізомерії. ^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 7,79, 7,77 (с, 1H), 7,64, 7,62 (дд, J=2,5Гц, 8Гц, 1H), 7,32, 7,31 (д, J=8Гц, 1H), 7,00, 6,95 (д, J=8,5Гц, 1H), 6,70, 6,67 (д, J=12Гц, 1H), 6,47, 6,43 (с, 1H), 5,08, 5,04 (д, J=5Гц, 0,1H), 3,68-3,80 (м, 3,5H), 3,53 (м, 0,5H), 3,21 (м, 1H), 1,19-1,30 (м, 6H), 0,95, 0,77 (д, J=6Гц, 3H).

Відповідно до способів, описаних у прикладі 96, з (4R,5R)-5-[4'-фтор-5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]-4-метил-1,3-оксазолідин-2-ону були одержані сполуки, перераховані у таблиці 4.



Приклад	R	Дані РХ/МС (M+1)
103		520,3
104		520,3
105		520,3
106		538,4
107		516,4
108		516,4
109		503,3
110		571,4
109		503,3
110		571,4



((4R,5S)-4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-1-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-5-метилімідазолідин-2-іліден)ціанамід
 До розчину (1R,2S)-1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N²-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]пропан-1,2-діаміну (25,1 мг, 0,0424 ммоль) у дихло-

ретані (1,5 мл) додавали триетиламін (15 мл, 0,105 ммоль) і дифенілціанокarbonімідат (13 мг, 0,053 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і завантажували на колонку з силікагелем для очищення флеш-хроматографією з використанням від 10 до 40% EtOAc/гексанах, одержуючи 21,6 мг (79%) ((4R,5S)-4-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-1-[[5'-ізопропіл-2'-метокси-4-(трифторметил)біфеніл-2-іл]метил]-5-метилімідазолідин-2-іліден)ціанаміду. $R_f=0,20$ (25% EtOAc/гексани). РХ/МС=643,3 (M+1)⁺. ¹H ЯМР (C₆D₆, 500 МГц; присутні атропоізмери, подвоєння деяких піків): δ 6,53-8,83 (м, 10H), 3,61-4,91 (м, 3H), 3,28-2,70 (м, 5H), 1,14-1,25 (м, 6H), -0,39-0,26 (м, 3H).