



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56129 (13) C2

(51) 7 C07C311/00,

C07D317/62, 319/18, 277/64, 307/82,

235/32, 277/82, A61K31/34, 31/36, 31/415

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СУЛЬФОНІПАЛКАНОЇЛАМІНОГІДРОКСІЕТИЛАМІНОСУЛЬФОНАМІДИ, ФАРМАКОЛОГІЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇХ МІСТИТЬ, СПОСІБ ІНГІБУВАННЯ ПРОТЕАЗ РЕТРОВІРУСІВ ТА ЗАПОБІГАННЯ РЕПЛІКАЦІЇ РЕТРОВІРУСУ, ЗОКРЕМА, IN VITRO, А ТАКОЖ СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РЕТРОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ОСОБЛИВО СНІДУ

1

2

(21) 97104993

(22) 07 03 1996

(24) 15 05 2003

(86) PCT/US96/02682, 07 03 1996

(31) 08/401,838

(32) 10 03 1995

(33) US

(31) 08/478,625

(32) 07 06 1995

(33) US

(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р.

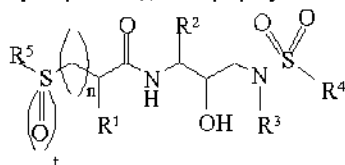
(72) Гетмен Деніел П., US, Декрессенцо Гері А., US, Фрескос Джон Н., US, Васкес Майкл Л., US, Сікорскі Джеймс А., US, Девадас Бапекудру, US, Нагарян Срінівазан, US, Макдонелд Джозеф Дж., US

(73) ДЖ Д СЬОРЛЬ ЕНД КО, US

(56) WO 9404493, 03 03 94

WO 9506030, 02 03 95

(57) 1 Сульфоніпалканоїламіногідроксietiламіносульфонаміди за формулою



або їх фармацевтично прийнятні солі, проліки або складні ефіри,  
де символи n і t кожний незалежно один від одного дорівнюють 0, 1 або 2,

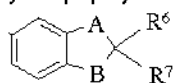
R<sup>1</sup> означає водень, алкіл з 1 -5 атомами вуглецю, алкеніл з 2 -5 атомами вуглецю, алкініл з 2 -5 атомами вуглецю, гідроксіалкіл з 1 -3 атомами вуглецю, алкоксиалкіл, що складається з алкілу з 1 -3 атомами і алкокси з 1 -3 атомами вуглецю, ціаноалкіл, що містить алкіл з 1 -3 атомами вуглецю, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>3</sub> або -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

R<sup>2</sup> означає алкіл з 1 -5 атомами вуглецю, арилалкіл, що містить алкіл з 1 -3 атомами вуглецю, алкілтіоалкіл, що містить алкіл з 1 -3 атомами вуглецю, арилтіоалкіл, що містить алкіл з 1 -3

атомами вуглецю, або циклоалкілалкіл, що складається з алкілу з 1 -3 атомами вуглецю і 3-6-членного вуглецевого кільця,

R<sup>3</sup> означає алкіл з 1 -5 атомами вуглецю, 5 -8 -членний циклоалкіл або 3 -6 -членний циклоалкілметил,

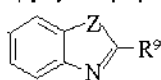
R<sup>4</sup> означає сконденсований з бензольним ядром 5 -6 -членний гетероарил або сконденсований з бензольним ядром 5 -6 -членний гетероцикл, або групу за формулою



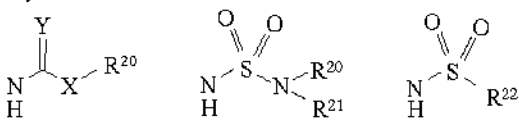
де A і B кожний незалежно один від одного означає O, S, SO або SO<sub>2</sub>,

R<sup>6</sup> означає дейтерій, алкіл з 1 -5 атомами вуглецю, фтор або хлор,

R<sup>7</sup> означає водень, дейтерій, метил, фтор або хлор, або групу за формулою



де Z означає O, S або NH і R<sup>9</sup> означає групу за формулою



де Y означає O, S або NH,

X означає зв'язок, O або NR<sup>21</sup>,

R<sup>20</sup> означає водень, алкіл з 1 -5 атомами вуглецю, алкеніл з 2 -5 атомами вуглецю, алкініл з 2 -5 атомами вуглецю, арилалкіл, що містить алкіл з 1 -5 атомами вуглецю, гетероаралкіл, що складається з 5 -6 -членного кільця і алкілу з 1 -5 атомами вуглецю, гетероциклоалкіл, що складається з 5 -6 -членного кільця і алкілу з 1 -5 атомами вуглецю, аміноалкіл з 2 -5 атомами вуглецю, N -монозаміщений або N, N -дизаміщений аміноалкіл, що містить алкіл з 2 -5 атомами вуглецю, де означені замісники вибрані з групи, яка включає алкіл з 1 -3 атомами вуглецю, арилалкіл, що містить

(13) C2

(11) 56129

(19) UA

алкіл з 1 -3 атомами вуглецю, карбоксалкіл з 1 -5 атомами вуглецю, алкоксикарбонілакіл, що містить алкіл з 1 -5 атомами вуглецю, ціаноалкіл з 1 -5 атомами вуглецю або гідроксикаліл з 2 -5 атомами вуглецю,

$R^{21}$  означає водень або алкіл з 1 -3 атомами вуглецю, або група за формулою  $-NR^{20}R^{21}$  означає 5 -6 -членний гетероцикл, і

$R^{22}$  означає алкіл з 1 -3 атомами вуглецю або  $R^{20}R^{21}N$  -алкільну групу, яка містить алкіл з 1 -3 атомами вуглецю, і

$R^5$  означає алкіл з 1 -5 атомами вуглецю, алкеніл з 2 -5 атомами вуглецю, алкініл з 2 -5 атомами вуглецю або алкіл, заміщений арилом з 1 -5 атомами вуглецю

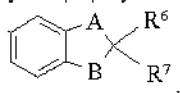
2 Сполука за п 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або складний ефір, де п дорівнює 1, і дорівнює 1 або 2,

$R^1$  означає водень, алкіл з 1 -3 атомами вуглецю, алкеніл з 2 -3 атомами вуглецю, алкініл з 2 -3 атомами вуглецю або ціанометил,

$R^2$  означає алкіл з 3 -5 атомами вуглецю, арилметил, алкілтоалкіл, алкіл з 1 -3 атомами вуглецю, арилтіометил або циклоалкілметил, що містить 5-6-членне вуглецеве кільце,

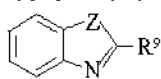
$R^3$  означає алкіл з 1-5 атомами вуглецю, 3-6-членний циклоалкілметил, циклогексил або циклогептил,

$R^4$  означає 2 -амінобензотіазол -5 -іл, 2 -амінобензотіазол -6 -іл, бензотіазол-5-іл, бензотіазол-6-іл, бензоксазол-5-іл, 2,3-дигідробензофуран-5-іл, бензофуран-5-іл, 1,3-бензодіоксол-5-іл або 1,4-бензодіоксан-6-іл, або групу за формулою



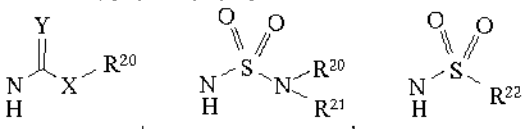
де А і В кожний означає О,  $R^6$  означає дейтерій, метил, етил, пропіл, ізопропіл або фтор і  $R^7$  означає водень, дейтерій, метил або фтор,

або групу за формулою



де Z означає О, S або NH і

$R^9$  означає групу за формулою



де Y означає О, S або NH,

X означає зв'язок, О або  $NR^{21}$ ,

$R^{20}$  означає водень, алкіл з 1 -5 атомами вуглецю, фенілакіл, що містить алкіл з 1 -3 атомами вуглецю, гетероциклоалкіл, що складається з 5 -6 -членного кільця і алкілу з 1 -3 атомами вуглецю, або N -монозаміщений або N, N -дизаміщений аміно алкіл, який містить алкіл з 2 -3 атомами вуглецю, де означені замісники є алкілом з 1 -3 атомами вуглецю,

$R^{21}$  означає водень або метил, або група за формулою  $-NR^{20}R^{21}$  означає

піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, 4-метилпіперазиніл, 4 -бензилпіперазиніл, морфолініл або тіаморфолініл, і

$R^{22}$  означає алкіл з 1 -3 атомами вуглецю, і

$R^5$  означає алкіл з 1 -5 атомами вуглецю, алкеніл з 3 -4 атомами вуглецю, алкініл з 3-4 атомами вуглецю або алкіл, заміщений арилом з 1 -4 атомами вуглецю

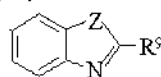
3 Сполука за п 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або складний ефір, де

$R^1$  означає водень, метил, етил або ціанометил,

$R^2$  означає ізобутил, n -бутил,  $CH_3SCH_2CH_2$ , фенілтіометил, (2 -нафтилтіо) метил, бензил, 4 -метоксифенілметил, 4 -гідроксифенілметил, 4 -фторфенілметил або циклогексилметил,

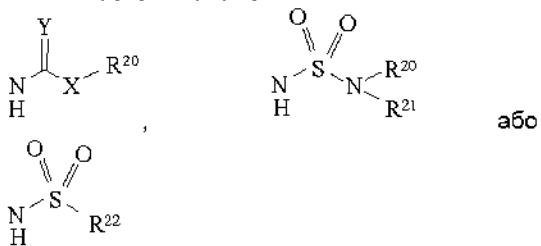
$R^3$  означає пропіл, ізоаміл, ізобутил, бутил, циклогексил, циклогептил, циклопентилметил або циклогексилметил, і

$R^4$  означає бензотіазол -5 -іл, бензотіазол -6 -іл, бензоксазол -5 -іл, 2,3-дигідробензофуран -5 -іл, бензофуран -5 -іл, 1,3 -бензодіоксол -5 -іл, 2 -метил -1,3 -бензодіоксол -5 -іл, 2,2 -диметил -1,3 -бензодіоксол -5 -іл, 2,2 -дидейтерій -1,3 -бензодіоксол -5 -іл, 2,2 -дифтор -1, 3 -бензодіоксол -5 -іл або 1,4 -бензодіоксан -6 -іл, або групу за формулою



де Z означає О, S або NH і

$R^9$  означає групу за формулою



або

де Y означає О, S або NH, X означає зв'язок, О або  $NR^{21}$ ,

$R^{20}$  означає водень, метил, етил, пропіл, ізопропіл, ізобутил, бензил, 2-(1-піролідиніл)етил, 2-(1-піперидиніл)етил, 2-(1-піперазиніл)етил, 2-(4-метилпіперазин-1-іл)етил, 2-(1-морфолініл)етил, 2-(1-тіаморфолініл)етил або 2-(N,N-диметиламіно)етил,

$R^{21}$  означає водень і

$R^{22}$  означає метил, і

$R^5$  означає алкіл з 1-5 атомами вуглецю або алкіл, заміщений фенілом з 2-4 атомами вуглецю

4 Сполука за п 3 або її фармацевтично прийнятна сіль, проліки або складний ефір, де

$R^1$  означає метил або етил,

$R^2$  означає бензил, 4 -фторфенілметил або циклогексилметил,

$R^4$  означає бензотіазол-5-іл, бензотіазол-6-іл, 2,3-дигідробензофуран-5-іл, бензофуран-5-іл, 1,3-бензодіоксол-5-іл, 2-метил-1,3-бензодіоксол-5-іл, 2,2-диметил-1,3-бензодіоксол-5-іл, 2,2-дидейтерій-1,3-бензодіоксол-5-іл, 2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл, 1,4-бензодіоксан-6-іл, 2-(метоксикарбоніламіно)бензотіазол-6-іл або 2-(метоксикарбоніламіно)бензімідазол-5-іл, і

R<sup>5</sup> означає метил, етил, пропіл, ізопропіл або 2-фенілетил

5 Сполука за п 1, вибрана з групи, яка включає N-[2R -гідрокси -3 - [(2 -метилпропіл) [(1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] -2S -метил -3 - (метилсульфоніл) пропанамід, N - [2R -гідрокси -3 - [(2 -метилпропіл) [(1,4 -бензодіоксан -6 -іл) сульфоніл] аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] -2S -метил -3 - (метилсульфоніл) пропанамід, N - [2R-гідрокси-3 - [(2-метилпропіл) [(бензотіазол-6-іл) сульфоніл] аміно]-1S -(фенілметил) пропіл] -2S -метил -3 - (метилсульфоніл) пропанамід, N - [2R -гідрокси -3 - [(2 -метилпропіл) [(бензотіазол -5 -іл) сульфоніл] аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] -2S -метил -3 - (метилсульфоніл) пропанамід, і N - [2R -гідрокси -3 - [(2 -метилпропіл) [(2,3 -

дигідробензофуран -5 -іл) сульфоніл] аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] -2S -метил -3 - (метилсульфоніл) пропанамід

6 Композиція, що містить сполуку за п 1 і фармацевтично прийнятний носій

7 Спосіб інгибування протеази ретровірусу, що включає введення ефективної кількості сполуки за п 1

8 Спосіб лікування ретровірусної інфекції, що включає введення ефективної кількості композиції за п 6

9 Спосіб запобігання реплікації ретровірусу, що включає введення ефективної кількості сполуки за п 1

10 Спосіб запобігання реплікації ретровірусу *in vitro*, що включає введення ефективної кількості сполуки за п 1

11 Спосіб лікування СНІДу, що включає введення ефективної кількості композиції за п 6

Дана заявка є частковим продовженням заявки, що знаходиться в процесі одночасного розгляду на патент США 08/401838, поданої 10 березня 1995р на ім'я заявника поданий заявці

Даний винахід стосується інгібіторів протеаз ретровірусів, зокрема нових сполук, композицій і способу інгибування протеаз ретровірусу, таких, як протеаза вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Винахід передусім стосується сполук з класу сульфоніалканоламіногідроксиетиламіносурфамідів, що можуть інгибувати протеази ретровірусів, композицій і способу інгибування протеаз ретровірусів, профілактичному запобіганню ретровірусної інфекції або розповсюдження ретровірусу та лікування ретровірусної інфекції, наприклад, ВІЛ-інфекції. Винахід стосується способів отримання таких сполук, а також проміжних сполук, що використовуються в цих способах

Під час циклу реплікації ретровірусів продукти транскрипції гена *gag* і *gag-pol* транскрибуються у вигляді протеїнів. Ці протеїни далі підлягають впливу (процесингу), який кодується вірусом протеаз и (або протеїнази), що призводить до утворення ферментів вірусу та структурних протеїнів ядра вірусу. В основному протеїни-попередники гену *gag* процесуються до протеїнів ядра, а протеїни-попередники гена *pol* процесуються до ферментів вірусу, наприклад, до оберненої транскриптази та протеаз и ретровірусу. Було встановлено, що правильний процесинг протеїнів-попередників протеаз ою ретровірусу є необхідним для складання інфекційних віріонів. Наприклад, було доведено, що мутації "зрушення рамки" в протеаз ній області гена *pol* ВІЛ перешкоджають процесингу протеїну-попередника гена *gag*. Також було доведено, що сайтнаправлений мутагенез залишку аспарагінової кислоти в активному сайті протеаз и ВІЛ запобігає процесингу протеїну-попередника гена *gag*. Таким чином, було зроблено спроби інгибувати реплікацію вірусу інгибуванням активності протеаз ретровірусів

Інгибування протеаз и ретровірусу звичайно

включає використання перехідної мімітичної фази, при цьому протеаза ретровірусу піддається дії мімітичної сполуки, яка конкурентно відносно протеїнів *gag* і *gag-pol* зв'язується (звичайно зворотним чином) з ферментом, завдяки цьому інгибуючи специфічний процесинг структурних протеїнів і вивільнення самої протеаз и ретровірусу. Таким чином, може бути здійснене ефективне інгибування реплікаційних протеаз ретровірусу

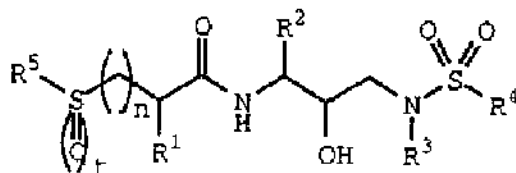
Спеціально для інгибування протеаз, зокрема для інгибування протеаз и ВІЛ, було запропоновано декілька класів сполук. У міжнародних заявках WO 92/08701, WO 93/23368, WO 93/23379, WO 94/04493, WO 94/10136 і WO 94/14793 (кожна з яких повністю включена до даного опису як посилання) описані, наприклад, ізотери сульфоніалканоламіногідроксиетиламіну, сульфоніалканоламіногідроксиетилсечевини, сульфоніалканоламіногідроксиетилсульфонамід у та сульфоніалканоламіногідроксиетиламіносурфаміду, що включають інгібітори протеаз и ретровірусу. Див, наприклад, EP 0348847, EP 0342541, Roberts та ін., "Rational Design of Peptide-Based Proteinase Inhibitors", Science, 248, 358 (1990), і Erickson та ін., "Design Activity, and 2.8 Å Crystal Structure of C<sub>2</sub> Symmetric Inhibitor Complexed to HIV-1 Protease", Science, 249, 527 (1990). Наприклад, у патенті США 5157041, міжнародних заявках WO 94/04491, WO 94/04492, WO 94/05639 та у заявці на патент США 08/294468, поданої 23 серпня 1994р (кожний документ повністю включений до даного опису як посилання) описані інгібітори протеаз и ретровірусу, що включають ізотери гідроксиетиламіну, гідроксиетилсечевини або гідроксиетилсульфонамід

Відомі декілька класів сполук, придатні для використання як інгібітори протеолітичного ферменту реніну. Див, наприклад, патент США 4599198, патент Великобританії 2184730, патент Великобританії 2209752, EP, 0264795, патент Великобританії 2200115 і U S Sg H725. Серед цих

публікацій у патенті Великобританії 2200115, патенті Великобританії 2209752, EP 0264795, U S Sir H725 і в патенті США 4599198 описані інгібітори ренину з класу уреїдовмісних гідроксиетиламінів В EP 0468641 описані інгібітори ренину та проміжні продукти для отримання інгібіторів, що включають сульфонамідвмісні сполуки з класу гідроксиетиламінів, такі, як 3-(трє-бутоксикарбоніл) аміноциклогексил-1-(фенілсульфоніл) аміно-2 (5)-бутанол У патенті Великобританії 2200115 також описані інгібітори ренину з класу сульфамойлвмісних гідроксиетиламінів, а в EP 0264795 описані деякі інгібітори ренину з класу сульфонамідвмісних гідроксиетиламінів Однак відомо, що хоча протеаз и ренину та ВІЛ обидві і класифікуються як аспартильні протеаз и, звичайно не можна очікувати, що сполуки, ефективні як інгібітори ренину, будуть ефективними інгібіторами і для протеаз и ВІЛ

Даний винахід стосується певних сполук-інгібіторів протеаз и ретровірусу, їх аналогів і фармацевтичне прийнятних солей, складних ефірів і проліків Сполуки за винаходом характеризуються як сполуки-інгібіторів з класу сульфонілапканіпаіногідроксиетиламіноссульфо-намідів Сполуки за винаходом здебільшого інгібують протеаз и ретровірусів, такі, як протеаз а вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) Таким чином, даний винахід також включає фармацевтичні композиції, засоби інгібування протеаз ретровірусів і засоби лікування або профілактики ретровірусної інфекції, такої, як ВІЛ-інфекція Винахід також включає способи отримання таких сполук, а також проміжні сполуки, що використовуються в цих способах

Даний винахід стосується ретровірусу сполуки, яка інгбує протеаз у, за формулою



або її фармацевтичне прийнятної солі, проліків або складного ефіру, де символи  $n$  і  $t$  кожний незалежно один від одного дорівнюють 0,1 або 2, краще, коли  $n$  дорівнює 1 і  $t$  дорівнює 1 або 2,

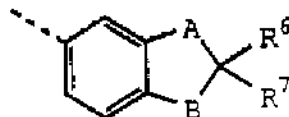
$R^1$  означає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, гідрокс алкіл, алкокс алкіл, ціаноалкіл,  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$  або  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ , перевага надається, коли  $R^1$  означає водень, алкіл з 1-5 атомами вуглецю, алкеніл з 2-5 атомами вуглецю, алкініл з 2-5 атомами вуглецю, гідрокс алкіл з 1-3 атомами вуглецю, алкокс алкіл, що складається з алкілу з 1-3 атомами і алкокси з 1-3 атомами вуглецю, ціаноалкіл, який містить алкіл з 1-3 атомами вуглецю,  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$  або  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ , краще коли  $R^1$  означає водень, алкіл з 1-3 атомами вуглецю, алкеніл з 2-3 атомами вуглецю, алкініл з 2-3 атомами вуглецю або ціанметил, більша перевага, коли  $R^1$  означає

водень, метил, егил або ціанометил, і найбільша перевага надається, коли  $R^1$  означає метил або етил, і ще краще коли  $R^1$  означає метил,

$R^2$  означає алкіл, аранкіл, алкілтіоалкіл, арилтіоалкіл або циклоалкілалкіл, перевага надається, коли  $R^2$  означає алкіл з 1-5 атомами вуглецю, аранкіл, алкіл з 1-3 атомами вуглецю, алкілтіоалкіл, що містить алкіл з 1-3 атомами вуглецю, арилтіоалкіл, що містить алкіл з 1-3 атомами вуглецю, або циклоалкілалкіл, що містить алкіл з 1-3 атомами вуглецю і 3-6-членне вуглеводневе кільце, краще коли  $R^2$  означає алкіл з 3-5 атомами вуглецю, арилметил, алкілтіоалкіл, алкіл з 1-3 атомами вуглецю, арилтіометил або циклоалкіл метил, що містить 5-6-членне вуглеводневе кільце, ще краще коли  $R^2$  означає ізобутил, н-бутил,  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$ , бензил, фенілтіометил, (2-нафтилтіо) метил, 4-метоксифенілметил, 4-гідроксифенілметил, 4-фторфенілметил або циклогексилметил, і найбільша перевага, коли  $R^2$  означає бензил, 4-фторфенілметил або циклогексилметил, ще краще коли  $R^2$  означає бензил,

$R^3$  означає алкіл, циклоалкіл або циклоалкілалкіл, перевага надається коли  $R^3$  означає алкіл з 1-5 атомами вуглецю, 5-8-членний циклоалкіл або 3-6-членний циклоалкілметил, краще коли  $R^3$  означає пропіл, ізоаміл, ізобутил, бутил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогексил або циклогептил, ще краще коли  $R^3$  означає ізобутил або циклопентилметил,

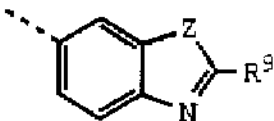
$R^4$  означає гетероарил або гетероцикл, перевага надається, коли  $R^4$  означає сконденсований з бензольним ядром 5-6-членний гетероарил або сконденсований з бензольним ядром 5-6-членний гетероцикл, або  $R^4$  означає групу за формулою



де A і B кожний незалежно один від одного означає O, S, SO або  $\text{SO}_2$ , краще, коли A і B кожний означає O,

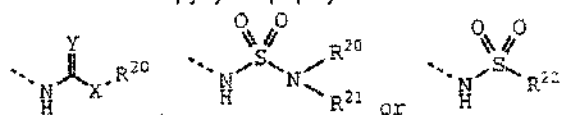
$R^6$  означає дейтерій, алкіл або галоген, перевага надається коли  $R^6$  означає дейтерій, алкіл з 1-5 атомами вуглецю, фтор або хлор, ще краще, коли  $R^6$  означає дейтерій, метил, етил, пропіл, ізопропіл або фтор,

$R^7$  означає водень, дейтерій, алкіл або галоген, перевага надається, коли  $R^7$  означає водень, дейтерій, алкіл з 1-3 атомами вуглецю, фтор або хлор, ще краще, коли  $R^7$  означає водень, дейтерій, метил або фтор, або  $R^6$  і  $R^7$  кожний незалежно один від одного означає фтор або хлор, і перевага надається, коли  $R^6$  і  $R^7$  кожний означає фтор, або  $R^4$  означає групу за формулою



де Z означає O, S або NH і

$R^9$  означає групу за формулою



де Y означає O, S або NH, X означає зв'язок, O або  $NR^{21}$ ,

$R^{20}$  означає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, аралкіл, гетероаралкіл, гетероциклоалкіл, аміоалкіл N-монозаміщений або N,N-дизаміщений аміноалкіл, де означені замісники є алкілом або аралкілом, карбоксилалкілом, алкоксикарбоніалкілом, ціаноалкілом або гідроксилалкілом, перевага надається, коли  $R^{20}$  означає водень, алкіл з 1-5 атомами вуглецю, алкеніл з 2-5 атомами вуглецю, алкініл з 2-5 атомами вуглецю, аралкіл, що містить алкіл з 1-5 атомами вуглецю, гетероаралкіл, який складається з 5-6-членного кільця і алкілу з 1-5 атомами вуглецю, гетероциклоалкіл, що складається з 5-6-членного кільця і алкілу з 1-5 атомами вуглецю, аміноалкіл з 2-5 атомами вуглецю, N-монозаміщений або N,N-дизаміщений аміноалкіл, що містить алкіл з 2-5 атомами вуглецю, де означені замісники є алкілом з 1-3 атомами вуглецю, аралкілом, що містить алкіл з 1-3 атомами вуглецю, карбоксилалкілом з 1-5 атомами вуглецю, алкоксикарбоніалкіл, що містить алкіл з 1-5 атомами вуглецю, ціаноалкіл з 1-5 атомами вуглецю або гідроксилалкіл з 2-5 атомами вуглецю, ще краще коли  $R^{20}$  означає водень, алкіл з 1-5 атомами вуглецю, фенілалкіл, що містить алкіл з 1-3 атомами вуглецю, гетероциклоалкіл, що складається з 5-6-членного кільця і алкілу з 1-3 атомами вуглецю, або N-монозаміщений або N,N-дизаміщений аміноалкіл з 2-3 атомами вуглецю, де означені замісники є алкіл з 1-3 атомами вуглецю, і допустимо коли  $R^{20}$  означає водень, метил, етил, пропіл, ізопропіл, ізобутил, бензил, 2-(1-пірролідиніл) етил, 2-(1-піперидиніл) етил, 2-(1-піперазиніл) етил, 2-(4-метилпіперазин-1-іл) етил, 2-(1-морфолініл) етил, 2-(1-тіаморфолініл) етил або 2-(N, N-диметиламіно) етил,

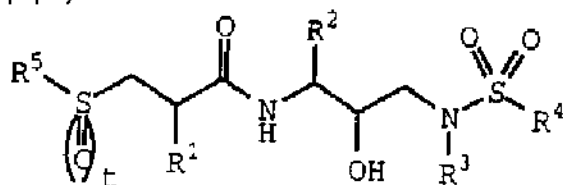
$R^{21}$  означає водень або алкіл, перевага надається коли  $R^{21}$  означає водень або алкіл з 1-3 атомами вуглецю, ще краще коли  $R^{21}$  означає водень або метил, і краще, коли  $R^{21}$  означає водень, або група за формулою  $-NR^{20}R^{21}$  означає гетероцикл, ще краще коли група за формулою  $-NR^{20}R^{21}$  означає 5-6-членний гетероцикл, і ще краще, коли група за формулою  $-NR^{20}R^{21}$  означає пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, 4-метилпіперазиніл, 4-бензилпіперазиніл, морфолініл або тіаморфолініл, і

$R^{22}$  означає алкіл або  $R^{20}R^{21}$ -алкіл, перевага надається, коли  $R^{22}$  означає алкіл або  $R^{20}R^{21}$ -алкіл, де алкіл має 1-3 атоми вуглецю, і ще краще, коли  $R^{22}$  означає алкіл з 1-3 атомами вуглецю, і ще краще, коли  $R^4$  означає бензотіазол-5-іл, бензотіазол-6-іл, 2-амінобензотіазол-5-іл, 2-(метоксикарбоніламіно) бензотіазол-5-іл, 2-амінобензотіазол-6-іл, 2-(метоксикарбоніламіно) бензотіазол-6-іл, 5-бензоксазоліл, 6-бензоксазоліл, 6-бензопіраніл, 3,4-дигідробензопіран-6-іл, 7-бензопіраніл, 3,4-дигідробензопіран-7-іл, 2,3-

дигідробензофуран-5-іл, бензофуран-5-іл, 1,3-бензодіоксол-5-іл, 2-метил-1, 3-бензодіоксол-5-іл, 2,2-диметил-1,3-бензодіоксол-5-іл, 2,2-дидейтерій-1,3-бензодіоксол-5-іл, 2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл, 1,4-бензодіоксан-6-іл, 5-бензімідазоліл, 2-(метоксикарбоніламіно) бензімідазол-5-іл, 6-хінолініл, 7-хінолініл, 6-ізохінолініл або 7-ізохінолініл, найбільша перевага, коли  $R^4$  означає бензотіазол-5-іл, бензотіазол-6-іл, бензоксазол-5-іл, 2,3-дигідробензофуран-5-іл, бензофуран-5-іл, 1,3-бензодіоксол-5-іл, 2-метил-1,3-бензодіоксол-5-іл, 2,2-диметил-1,3-бензодіоксол-5-іл, 2,2-дидейтерій-1,3-бензодіоксол-5-іл, 2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл, 1,4-бензодіоксан-6-іл, 2-(метоксикарбоніламіно) бензотіазол-5-іл, 2-(метоксикарбоніламіно) бензотіазол-6-іл або 2-(метоксикарбоніламіно) бензімідазол-5-іл, і найкраще, коли  $R^4$  означає бензотіазол-5-іл, бензотіазол-6-іл, 2,3-дигідробензофуран-5-іл, бензофуран-5-іл, 1,3-бензодіоксол-5-іл, 2-метил-1,3-бензодіоксол-5-іл, 2,2-диметил-1, 3-бензодіоксол-5-іл, 2,2-дидейтерій-1,3-бензодіоксол-5-іл, 2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл, 1,4-бензодіоксан-6-іл, 2-(метоксикарбоніламіно) бензотіазол-6-іл або 2-(метоксикарбоніламіно)бензімідазол-5-іл, і  $R^5$  означає алкіл, алкеніл, алкініл або аралкіл, перевага надається, коли  $R^5$  означає алкіл з 1-5 атомами вуглецю, алкеніл з 2-5 атомами вуглецю, алкініл з 2-5 атомами вуглецю або арил, заміщений алкілом з 1-5 атомами вуглецю, ще краще, коли  $R^5$  означає алкіл з 1-5 атомами вуглецю, алкеніл з 3-4 атомами вуглецю, алкініл з 3-4 атомами вуглецю або арил, заміщений алкілом з 1-4 атомами вуглецю, і ще краще коли  $R^5$  означає алкіл з 1-5 атомами вуглецю або феніл, заміщений алкілом з 2-4 атомами вуглецю, і найбільша перевага, коли  $R^5$  означає метил, етил, пропіл, ізопропіл або 2-фенілетил

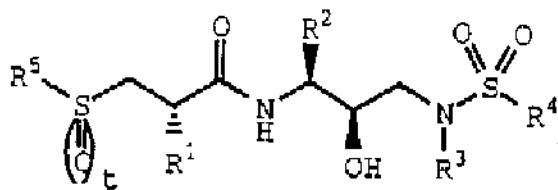
Абсолютна стереохімічна конфігурація атому вуглецю  $-CH(OH)$  групи переважно є (R) формою Абсолютна стереохімічна конфігурація атому вуглецю  $-CH(R^1)$  групи переважно є (S) формою Абсолютна стереохімічна конфігурація атому вуглецю  $-CH(R^2)$  групи переважно є (S) формою

Ряд сполук, що становлять особливий інтерес серед сполук за формулою I, є сполуки за формулою



або їх фармацевтичне прийнятні солі, проліки або складні ефіри, де t,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають значення, які зазначені вище

Ряд сполук, що становлять додатковий інтерес серед сполук за формулою II, є сполуки за формулою



або їх фармацевтичне прийнятні солі, проліки або складні ефіри, де  $t$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають значення, зазначені вище

Перевага надається коли ряд сполук за формулою III утворюють сполуки або їх фармацевтичне прийнятні солі, проліки або складні ефіри, де  $t$  дорівнює 2,  $R^1$  означає метил або етил,

$R^2$  означає бензил, 4-фторфенілметил або циклогексилметил,

$R^3$  означає пропіл, ізоаміл, ізобутил, бутіл, циклогексил, циклогептил, циклопентилметил або циклогексилметил, і

$R^4$  означає 2,3-дигідробензофуран-5-іл, 1,3-бензодіоксол-5-іл, 2-метил-1,3-бензодіоксол-5-іл, 2,2-диметил-1,3-бензодіоксол-5-іл, бензотіазол-6-іл, 2,2-дидейтерій-1,3-бензодіоксол-5-іл, 2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл або 1,4-бензодіоксан-6-іл, і  $R^5$  означає метил, етил, пропіл, ізопропіл або 2-фенілметил

Сполуки, що є цікавими, включають наступні

N-[2R-гідрокс-3-[(2-метилпропіл) [(1,3-бензодіоксол-5-іл) сульфоніл] аміно]-1S-(фенілметил) пропіл]-2S-метил-3-(метилсульфоніл) пропанамід,

N-[2R-гідрокси-3-[(2-метилпропіл) [(1,4-бензодіоксан-6-іл) сульфоніл] аміно]-1S-(фенілметил) пропіл]-2S-метил-3-(метилсульфоніл) пропанамід,

N-[2R-гідрокси-3-[(2-метилпропіл) [(бензотіазол-6-іл) сульфоніл] аміно]-1S-(фенілметил) пропіл]-2S-метил-3-(метилсульфоніл) пропанамід,

N-[2R-гідрокси-3-[(2-метилпропіл) [(бензотіазол-5-іл) сульфоніл] аміно]-1S-(фенілметил) пропіл]-2S-метил-3-(метилсульфоніл) пропанамід, і

N-[2R-гідрокси-3-[(2-метилпропіл) [(2,3-дигідробензофуран-5-іл) сульфоніл] аміно]-1S-(фенілметил) пропіл]-2S-метил-3-(метилсульфоніл) пропанамід

У контексті даного опису поняття "алкіл" індивідуально або в комбінації означає алкільний радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить переважно від 1 до 8 атомів вуглецю, ще краще 1-3 атомів вуглецю. Приклади таких радикалів включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізоаміл, гексил, октил, тощо. Поняття "гідроксалькіл" індивідуально або в комбінації означає алкільний радикал, як визначено вище, де принаймні один атом водню заміщений гідроксильною групою, переважно 1-3 атому водня заміщені гідроксильними групами, більш переважно 1-2 атому водня заміщені гідроксильними групами і краще, коли один атом водню заміщений гідроксильною групою. Поняття

"алкеніл" індивідуально або в комбінації означає вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має один або більше подвійних зв'язків і містить переважно від 2 до 8 атомів вуглецю, краще, коли від 2 до 5 атомів вуглецю, переважно від 2 до 3 атомів вуглецю. Приклади відповідних алкенільних радикалів включають етеніл, пропеніл, 2-метилпропеніл, 1,4-бутадієніл, тощо. Поняття "алкініл" індивідуально або в комбінації означає вуглеводневий радикал з прямим або розгалуженим ланцюгом, який має один або більше потрійних зв'язків та містить переважно від 2 до 8 атомів вуглецю, переважніше від 2 до 5 атомів вуглецю, краще, коли від 2 до 3 атомів вуглецю. Приклади алкінільних радикалів включають етиніл, пропініл (пропаргіл), бутиніл, тощо. Поняття "алкоксі" індивідуально або в комбінації означає алкілєфірний радикал, де поняття "алкіл" має значення, які зазначені вище. Приклади відповідних алкілєфірних радикалів включають метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, фтор-бутокси, трет-бутокси, тощо. Поняття "циклоалкіл" індивідуально або в комбінації означає насичений або частково насичений моно-, бі- або трициклічний алкільний радикал, в якому кожний циклічний фрагмент переважно містить в кільці від 3 до 8 атомів вуглецю, переважніше від 3 до 7 і краще, коли від 5 до 6 атомів вуглецю, який необов'язково може бути сконденсованою з бензогрупою кільцевою системою, що необов'язково заміщена аналогічно до того, як є відносно арилу. Приклади таких циклоалкільних радикалів включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, октагідронафтил, 2,3-дигідро-1H-інденіл, адамантил, тощо. Припускається, що поняття "біциклічний" і "трициклічний", які використовуються в даному описі, включають як конденсовані кільцеві системи, такі, як нафтил і р-карболініл, так і пов'язані кільцеві системи, такі, як біфеніл, фенілпіридил, нафтил і дифенілпіперазиніл. Поняття "циклоалкілалкіл" означає алкільний радикал, як визначено вище, який заміщений циклоалкільним радикалом, як визначено вище. Приклади таких циклоалкілалкільних радикалів включають циклопропіл метил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, 1-циклопентилетил, 1-циклогексилетил, 2-циклопентилетил, 2-циклогексилетил, циклобутилпропіл, циклопентил пропіл, циклогексилбутил тощо. Поняття "бензо" індивідуально або в комбінації означає двовалентний радикал  $C_6H_4=$ , похідний від бензолу. Поняття "арил" індивідуально або в комбінації означає фенільний або нафтильний радикал, необов'язково заміщений одним або декількома замесниками, вибраними з групи, що включає алкіл, алкоксі, галоген, гідроксі, аміно, нітро, ціано, галоїдалкіл, карбоксі, алкоксикарбоніл, циклоалкіл, гетероцикло, алканоламіно, амідно, амідино, алкоксикарбоніламіно, N-алкіламідино, алкіламіно, діалкіламіно, N-алкіламідо, N,N-діалкіламідо, аралкоксикарбоніламіно, алкілтіо, алкілсульфініл, алкілсульфоніл тощо. Прикладами

арильних радикалів є феніл, пара-топіл, 4-метоксифеніл, 4-(трет-бутоксиг) феніл, 3-метил-4-метоксифеніл, 4- $\text{CF}_3$ -феніл, 4-фторфеніл, 4-хлорфеніл, 3-нітрофеніл, 3-амінофеніл, 3-ацетамідофеніл, 4-ацетамідофеніл, 2-метил-3-амінофеніл, 3-метил-4-амінофеніл, 2-аміно-3-метилфеніл, 2,4-диметил-3-амінофеніл, 4-гідроксифеніл, 3-метил-4-гідроксифеніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 3-аміно-1-нафтил, 2-метил-3-аміно-1-нафтил, 6-аміно-2-нафтил, 4,6-диметокси-2-нафтил, піперазинілфеніл, тощо. Поняття "аралкіл" і "аралкокси" індивідуально або в комбінації означає алкіл або алкоксиг, як визначено вище, в якому принаймні один атом водню заміщений арильним радикалом, як визначено вище, наприклад, бензил, бензилокси, 2-фенілетил, дибензилметил, гідроксифенілметил, метилфенілметил, дифенілметил, дифенілметокси, 4-метоксифенілметокси, тощо. Поняття "аралкоксикарбоніл" індивідуально або в комбінації означає радикал за формулою аралкіл-О-С(О)-, в якому поняття "аралкіл" має зазначене вище значення. Прикладами аралкоксикарбонільного радикалу є бензилоксикарбоніл і 4-метоксифенілметоксикарбоніл. Поняття "арилокси" означає радикал за формулою арил-О-, в якому поняття "арил" має зазначене вище значення. Поняття "алканоліл" індивідуально або в комбінації означає ацильний радикал, похідний від алканкарбонової кислоти, приклади якого включають ацетил, пропіоніл, бутирил, валерил, 4-метилвалерил, тощо. Поняття "циклоалкілкарбоніл" означає ацильний радикал за формулою циклоалкіл-С(О)-, в якому поняття "циклоалкіл" має зазначені вище значення, наприклад, циклопропілкарбоніл, циклогексилкарбоніл, адамантилкарбоніл, 1,2, 3,4-тетрагідро-2-нафтоіл, 2-ацетамідо-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтоіл, 1-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідро-6-нафтоіл, тощо. Поняття "аралканоліл" означає ацильний радикал, похідний від заміщеної арилом алканкарбонової кислоти, наприклад, фенілацетил, 3-фенілпропіоніл (гідродинамоіл), 4-фенілбутирил, (2-нафтил) ацетил, 4-хлоргідродинамоіл, 4-аміногідродинамоіл, 4-метоксигідродинамоіл тощо. Поняття "ароліл" означає ацильний радикал, похідний арилкарбонової кислоти, де "арил" має зазначені вище значення. Приклади таких ароільних радикалів включають заміщений і незаміщений бензоіл або нафтоіл, наприклад, бензоіл, 4-хлорбензоіл, 4-карбоксibenzoіл, 4- (бензилоксикарбоніл) бензоіл, 1-нафтоіл, 2-нафтоіл, 6-карбокси-2-нафтоіл, 6- (бензилоксикарбоніл)-2-нафтоіл, 3-бензилокси-2-нафтоіл, 3-гідрокси-2-нафтоіл, 3- (бензилоксиформамід)-2-нафтоіл, тощо. Поняття "гетероцикло" індивідуально або в комбінації означає насичений або частково ненасичений моно-, бі- або трициклічний гетероциклічний радикал, що містить у кільці принаймні один, перевага надається 1-4, краще, коли 1-2 атому азоту, кисню або сірки і що має переважно 3-8 членів у кожному кільці, найбільша перевага, коли 3-7 і ще краще 5-6 членів. Маємо на увазі, що

поняття "гетероцикло" включає сульфони, сульфоксиди, N-оксиди третинного азоту в кільці та карбоциклоконденсовані і бензоконденсовані кільцеві системи. У таких гетероциклічних радикалах принаймні один, переважно 1-4, найбільш переважно 1-2 атому вуглецю необов'язково можуть бути заміщені галогеном, алкілом, алкокси-, гідрокси-, оксогрупою, арилом, аралкілом, гетероарилом, гетероаралкілом, амідино-, N-алкіламідино-, алкоксикарбоніламіно-, алкілсульфоніламіногрупою, тощо, і/або вторинний атом азоту (тобто-NH-) може бути заміщений гідроксигрупою, алкілом, аралкоксикарбонілом, алканолілом, гетероаралкілом, фенілом або феніларалкілом, і/або третинний атом азоту (тобто=N-) може бути заміщений оксидогрупою. "Гетероциклоалкіл" означає алкільний радикал, як визначено вище, в якому принаймні один атом водню заміщений гетероциклічним радикалом, як визначено вище, наприклад, піролідилметил, тетрагідротієнілметил, піридилметил, тощо. Поняття "гетероарил" індивідуально або в комбінації означає ароматичний гетероциклічний радикал, як визначено вище, що необов'язково заміщений аналогічно до того, як це визначено вище відносно арилу і гетероцикло. Прикладами таких гетероциклічних і гетероарильних груп є піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіаморфолініл, пропіл, імідазоліл (наприклад, імідазол-4-іл, 1-бензилоксикарбонілімідазол-4-іл, тощо), піразоліл, піридил (наприклад, 2-(1-піперидиніл) піридил і 2-(4-бензилпіперазин-1-іл-1-піридиніл тощо), піразиніл, примідиніл, фурил, тетрагідрофурил, тієніл, тетрагідротієніл і його сульфоксиди і сульфонової похідні, тριαзоліл, оксазоліл, тиазоліл, індолил (наприклад, 2-індолил тощо), хінолініл (наприклад, 2-хінолініл, 3-хінолініл, 1-оксидо-2-хінолініл тощо), ізохінолініл (наприклад, 1-ізохінолініл, 3-ізохінолініл тощо), тетрагідрохінолініл (наприклад, 1,2, 3,4-тетрагідро-2-хінолініл, тощо), 1,2, 3,4-тетрагідроізохінолініл (наприклад, 1,2, 3,4-тетрагідро-1-оксоізохінолініл, тощо), хіноксалініл, р-карболініл, 2-бензофуранкарбоніл, 1-, 2-, 4- або 5-бензімідазоліл, метилєндіоксифен-4-іл, метилєндіоксифен-5-іл, етилендіоксифеніл, бензотіазоліл, бензопіраніл, бензофурил, 2,3-дигідробензофурил, бензоксазоліл, тіофеніл, тощо. Поняття "гетероаралкіл" індивідуально або в комбінації означає алкіл, як визначено вище, в якому принаймні один атом водню заміщений гетероарильним радикалом, як визначено вище, наприклад, бензофурилметил, 3-фурилпропіл, хінолінілметил, 2-тієнілетил, піридилметил, 2-пропілпропіл, 1-імідазолілетил, тощо. Поняття "циклоалкіларалкоксикарбоніл" означає ацильну групу, похідну від циклоалкіларалкоксикарбонілової кислоти за формулою циклоалкіларалкіл-О-С(О)OH, де циклоалкіларалкіл має значення, що визначено вище. Поняття "арилоксикалканоліл" означає ацильний радикал за формулою арил-О-алканоліл, де арил і алканоліл мають зазначені вище значення. Поняття "гетероциклоалкоксикарбоніл" означає ацильну групу, похідну від гетероциклоалкіл-О-С(О)OH, де гетероциклоалкіл

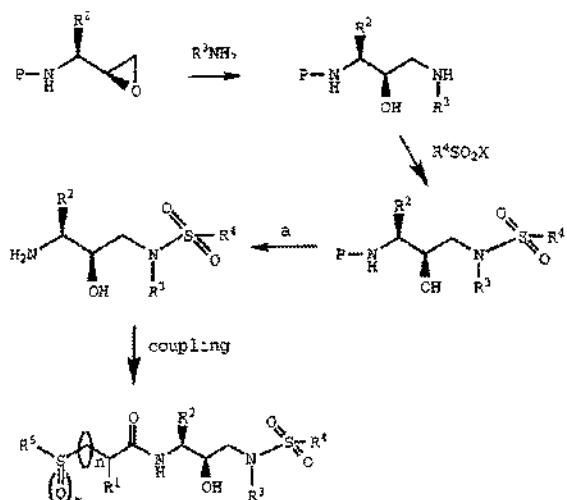
має зазначене вище значення. Поняття "гетероциклоалканоніл" означає ацильний радикал, похідний від гетероциклоалкілкарбонової кислоти, де гетероцикло має зазначені вище значення. Поняття "гетероциклоалкоксикарбоніл" означає ацильний радикал, похідний від гетероциклоалкіл-О-СООН, де гетероцикло має зазначені вище значення. Поняття "гетероарилоксикарбоніл" означає ацильний радикал, похідний від карбонової кислоти і який подано формулою гетероарил-О-СООН, де гетероарил має значення, які вище зазначені. Поняття "амінокарбоніл" індивідуально або в комбінації означає заміщену аміногрупою карбонільну (карбамоільну) групу, де аміногрупа може бути первинною, вторинною або третинною аміногрупою, яка містить замісники, вибрані з алкілу, арилу, аралкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, тощо. Поняття "аміноалканоніл" означає ацильну групу, похідну від алкілкарбонової кислоти і заміщену аміногрупою, де аміногрупа може бути первинною, вторинною або третинною аміногрупою, що містить замісники, вибрані з алкілу, арилу, аралкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу, тощо. Поняття "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод. Поняття "галоїдалкіл" означає алкіл, що має зазначені вище значення, де один або більше атомів водню заміщені галогеном. Приклади таких галоїдалкільних радикалів включають хлорметил, 1-брометил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1, 1, 1-трифторетил, тощо. Поняття "група, що відходить" (L або W) звичайно означає групу, що легко заміщується нуклеофільною групою, такою, як амін, тоїл або спиртова нуклеофільна група. Такі відхідні групи добре відомі у даній галузі техніки. Приклади таких груп, що відходять, включають, але не обмежені ними, N-гідроксисукцинімід, N-гідроксисензотриазол, галогеніди, трифталати, тозилати, тощо. Групи, що відходять, яким надається перевага, при необхідності вказані в даному описі.

Способи отримання сполук за формулою I описані нижче. Слід відзначити, що загальна методика стосується отримання сполук, що мають певну стереохімічну конфігурацію, наприклад, таких, в яких абсолютна стереохімічна конфігурація відносно гідроксильної групи зазначена як (R), однак такі засоби в цілому застосовуються і до сполук протилежної конфігурації, наприклад, таких, у яких стереохімічна конфігурація відносно гідроксильної групи означена як (S). Крім того, сполуки, що мають (K)-стереохімічну конфігурацію, можуть використовуватися для отримання сполук, що мають (S)-стереохімічну конфігурацію. Наприклад, сполуки, що мають (R)-стереохімічну конфігурацію, можуть бути перетворені до сполуки, що має (S)-стереохімічну конфігурацію, добре відомими засобами.

Отримання сполук за формулою I

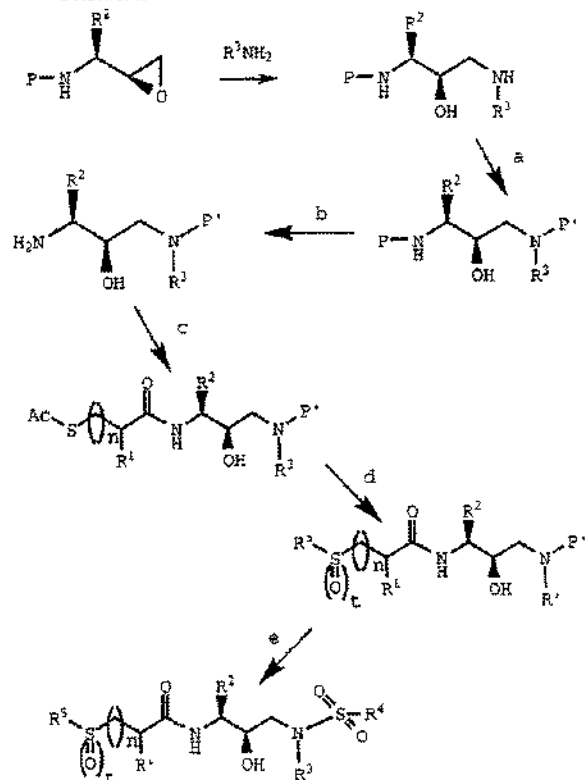
Сполуки за даним винаходом, наведені вище формулою I, можуть бути отримані з використанням наступних загальних способів, схематично показаних на схемах I і II.

Схема I



а) вилучення захисної групи, X означає Cl або Br

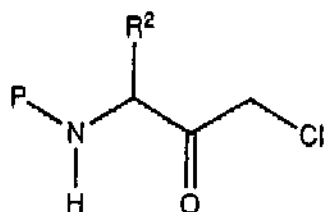
Схема II



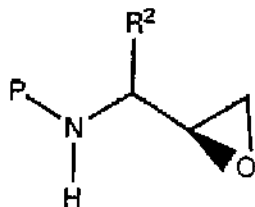
а) уведення захисної групи,  
б) вибіркве вилучення захисної групи,  
в) поєднання  $\text{AcS}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{Cl})\text{CO}_2\text{H}$ ,  
г) гідроліз, заміщення  $\text{R}^3\text{L}$ , окиснення,  
д) вилучення захисної групи, сполуки  $\text{R}^4\text{SOaX}$   
(X означає Cl або Br)

N-захищене хлоркетонове похідне амінокислоти за формулою





де Р означає амінозахисну групу і  $R^2$  має зазначені вище значення, відновлюють до відповідного спирту, використовуючи відповідний відновлювач. Придатні амінозахисні групи добре відомі у даній галузі техніки і включають карбобензоксигрупу, трет-бутоксикарбоніл, тощо. Амінозахисною групою, якій надається перевага, є карбобензоксигрупа. Переважним N-захисним хлоркетон є N-бензилоксикарбоніл- $\beta$ -фенілаланінхлорметилкетон. Переважним відновлювачем є борогидрид натрію. Реакцію відновлення проводять при температурі від  $-10^\circ\text{C}$  до приблизно  $25^\circ\text{C}$ , переважно приблизно при  $0^\circ\text{C}$ , у придатній системі розчинників, таких, як, наприклад, тетрагідрофуран, тощо. N-захисні хлоркетони є комерційно доступними, наприклад, постачаються фірмою Bachem, Inc. Torrance, California. В альтернативному варіанті хлоркетони можуть бути отримані способом, описаним у S. J. Fittkau, J. Prakt. Chem., 315, 1037 (1973), з наступним отриманням N-захисених похідних з використанням способів, добре відомих у даній галузі техніки. Галогідспирт може застосовуватися безпосередньо, як описано нижче, або ж його переважно піддають взаємодії здебільшого при кімнатній температурі з придатною основою у відповідній системі розчинників з отриманням N-захисеного аміноепоксиду за формулою

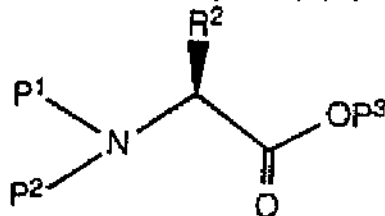


де Р і  $R^2$  мають зазначені вище значення. Придатні для отримання аміноепоксиду системи розчинників включають етанол, метанол, ізопропанол, тетрагідрофуран, діоксан, тощо, в тому числі їх суміші. Придатні основи для отримання епоксиду з відновленого хлоркетону включають гідроксид калію, гідроксид натрію, трет-бутоксид калію, ДБУ, тощо. Основою, якій надається перевага, є гідроксид калію.

В альтернативному варіанті захищений аміноепоксид може бути отриманий за способами, описаними в заявках PCT/US93/04804 (WO 93/23388) і PCT/US94/12201, які знаходяться в процесі одночасного розгляду, та у заявці на патент США на ім'я заявника за данною заявкою, що знаходиться у патентного повіреного за номером №С-2860 (кожна з цих публікацій повністю включена доданого опису як посилання), в яких представлені

способи отримання хірального епоксиду, хірального ціангідрину, хірального аміну та інших

хіральних проміжних продуктів, що можуть використовуватися для отримання інгібіторів протеаз и ретровіруса, при цьому процес починають з DL-, D- або L-амінокислот, які піддають взаємодії з відповідною амінозахисною групою в придатному розчинникові, одержуючи амінозахисний ефір амінокислоти. Для отримання інгібіторів за даним винаходом може бути використана, наприклад, захищена L-амінокислота за наступною формулою



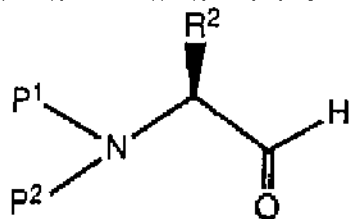
де  $P^3$  означає карбоксизахисну групу, наприклад, метил, етил, бензил, трет-бутил, 4-метоксифенілметил, тощо,  $R^2$  має зазначені вище значення і  $P^1$  і  $P^2$  і/або  $P'$  незалежно один від одного вибирають з амінозахисних груп, що включають, але не обмежені ними, арилалкіл, заміщений арилалкіл, циклоалкенілалкіл і заміщений циклоалкенілалкіл, аліл, заміщений аліл, ацил, алкоксикарбоніл, арилалкоксикарбоніл і силіл. Приклади арилалкілу включають, але не обмежені ними, бензил, орто-метилбензил, тритил і бензгідріл, який необов'язково може бути заміщений галогеном,  $C_1$ - $C_8$  алкілом, алкокси-, підрокси-, нітрогрупою, алкіленом, аміно-, алкілміно-, ациламіногрупою і ацилом, або їх солі, такі, як солі фосфонію і амонію. Приклади арильних груп включають феніл, нафтил, інданіл, антраценіл, дуреніл, 9-(9-фенілфлуореніл) і фенантреніл, циклоалкенілалкіл або заміщений циклоалкенілалкіл, що складається з  $C_6$ - $C_{10}$  циклоалкілів. Придатні ацильні групи включають карбобензоксигрупу, трет-бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, бензоіл, заміщений бензоіл, бутирил, ацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталоіл, тощо. Переважно  $P^1$  і  $P^2$  незалежно один від одного вибирають з арилалкілу і заміщеного арилалкілу. Краще, коли  $P^1$  і  $P^2$  кожний означає бензил.

Крім того, захисні групи  $P^1$  і/або  $P^2$  і/або  $P'$  можуть утворювати гетероциклічне кільце з азотом, до якого вони приєднані, наприклад, 1,2-біс(метилен)бензол, фталімідил, сукцинімідил, малеїмідил, тощо, причому ці гетероциклічні групи додатково можуть включати арильні та циклоалкільні кільця, що примикають. Крім того, гетероциклічні групи можуть бути моно-, ді- або тризаміщеними, як, наприклад, нітрофталімідил. Поняття силіл стосується атому кремнію, необов'язково заміщеного однією або декількома алкільною, арильною або арилалкільною групами.

Придатні силільні захисні групи включають, але не обмежені ними, триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, диметилфенілсиліл, 1,2-біс(диметилсиліл)бензол, 1,2-біс(диметилсиліл)етан і дифенілметилсиліл. Шляхом силілування амініх функцій з отриманням моно- або бісдисиліпаміну можна одержувати похідні

аміноспирту, амінокислоти, ефірів амінокислоти і амідів амінокислоти. У випадку амінокислот, ефірів амінокислот і амідів амінокислот відновлення карбонільної функції дозволяє отримати необхідний моно- або бісцикловий аміноспирт. Силілування аміноспирту може призвести до отримання N, N, O-трисиллового похідного, вилучення силільної функції з функції силілового ефіру легко здійснюють обробкою, наприклад, таким реагентом, як гідроксид металу або фторид амонію, або на окремій стадії реакції або *in situ* в процесі отримання аміноальдегідного реагенту. Придатними силілувальними агентами є, наприклад, триметилсилілхлорид, трет-бутилдиметилсилілхлорид, фенілдиметилсилілхлорид, дифенілметилсилілхлорид або продукти їхнього поєднання з імідазолом або ДМФ. Способи силілування амінів і вилучення силільних захисних груп добре відомі фахівцям у даній галузі техніки. Способи отримання цих амінових похідних з відповідних амінокислот, амідів амінокислот або ефірів амінокислот добре відомі фахівцям у галузі органічної хімії, що включає хімію амінокислот/ефірів амінокислот або аміноспиртів.

Після цього амінозахисний ефір L-амінокислоти відновлюють до відповідного спирту. Наприклад, амінозахисний ефір L-амінокислоти може бути відновлений гідридом діізобутилалюмінію при  $-78^{\circ}\text{C}$  в придатному розчиннику такому, як толуол. Переважні відновлювачі включають алюмогідрид літію, борогідрид літію, борогідрид натрію, боран, три-трет-бутоксідіалюмогідрид літію, комплекс боран/ТГФ. Переважним відновлювачем є гідрид діізобутилалюмінію (ДИБАЛ-Г) в толуолі. Спирт, що утворився, після цього перетворюють, наприклад, шляхом окиснення за Звернем, у відповідний альдегід за формулою



де  $P^1$ ,  $P^2$  і  $R^2$  мають зазначені вище значення. Наприклад, розчин спирту в дихлорметані додають до охолодженого (від  $-75^{\circ}\text{C}$  до  $-68^{\circ}\text{C}$ ) розчину оксалілхлориду в дихлорметані і ДМСО в дихлорметані і перемішують впродовж 35 хв.

Придатні для застосування окиснювачі включають, наприклад, комплекс триоксид сірки-піридин і ДМСО, оксалілхлорид і ДМСО, ацетилхлорид або ангідрид і ДМСО, трифторацетилхлорид або ангідрид і ДМСО, метансульфонілхлорид і ДМСО або тетрагідротіафен-8-оксид, толуолсульфонілбромід і ДМСО, трифторметансульфоніловий ангідрид (трифліновий ангідрид) і ДМСО, пентахлорид фосфору і ДМСО, диметилфосфорилхлорид і ДМСО і ізобутилхлорформат і ДМСО. Умови окислювання описані у Reetz і ін. [Angew Chem,

99, стор 1166, (1987), Angew Chem, Int Ed Engl, 26, стор 1141, (1987)], в яких застосовували оксалілхлорид і ДМСО при  $-78^{\circ}\text{C}$ .

Спосіб окиснення, якому надається перевага, описаний у даному винаході, заснований на використанні комплексу триоксид сірки-піридин, триетиламіну і ДМСО при кімнатній температурі. Ця система дозволяє отримати дуже високий вихід необхідного хірального захищеного аміноальдегиду, що не потребує очищення для подальшого застосування, тобто не вимагає очищення кілограмової кількості проміжних продуктів за допомогою хроматографії, що робить менш небезпечними крупномасштабні операції. Проведення реакції при кімнатній температурі також усуває необхідність використання низькотемпературного реактора, що робить процес найбільш придатним для комерційного виробництва.

Реакція може бути проведена в атмосфері інертного газу, такого, як азот або аргон, або нормального або сухого повітря при атмосферному тиску або в закритій реакційній судині при надлишковому тиску. Відповідною є атмосфера азоту. Альтернативні аміні основні включають, наприклад, трибутиламін, триізопропіламін, N-метилпіперидин, N-метилморфолін, азабіклононан, діізопропілетиламін, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин, N, N-диметиламінопіридин або суміші цих основ. Кращою основою є триетиламін. Альтернативами чистому ДМСО як розчинникові є суміші ДМСО з непротонними або галогенованими розчинниками, такими, як тетрагідрофуран, етилацетат, толуол, ксилол, дихлорметан, етилендихлорид, тощо. Біполярні апротонні співрозчинники включають ацетонітрил, диметилформамід, диметилацетамід, ацетамід, тетраметилсечевину і її циклічний аналог, N-метилпірролідон, сульфолан, тощо. Окрім N, N-дифенілфеніламінолу в якості попередника альдегідів для отримання відповідних N-монозаміщеного [або  $P^1$ , або  $P^2$  означає H] або N, N-дизаміщеного альдегиду можуть застосовуватися зазначені вище похідні феніламінолу.

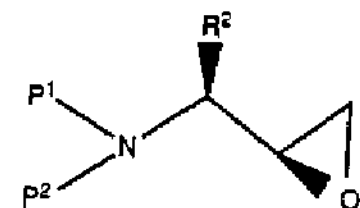
Крім того, для отримання альдегідів може бути здійснене гібридне відновлення амідів або ефірного похідного відповідного захищеного за атомом азоту за допомогою бензильної (або іншої придатної) захисної групи феніламінолу, заміщеного феніламінолу або циклоалкільного аналогу похідного феніламінолу. Перенос гібриду є додатковим способом синтезу альдегідів в умовах, при яких виключені конденсації альдегиду, в порівнянні з окисненням за Оппенгауером.

У цьому процесі альдегиди також можуть бути отримані способами відновлення захищеного феніламінолу і аналогів феніламінолу або їх амідних або ефірних похідних, наприклад, за допомогою амальгам натрію з  $\text{HCl}$  в етанолі або літію, натрію, калію або кальцію в аміаку. Температура реакції може бути від приблизно  $-20^{\circ}\text{C}$  до приблизно  $45^{\circ}\text{C}$  і краще від приблизно  $5^{\circ}\text{C}$  до приблизно  $25^{\circ}\text{C}$ . Два додаткових способи отримання захищеного по азоту альдегиду

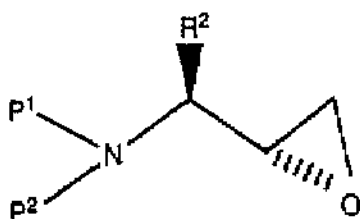
включають окислення відповідного спирту хлорним вапном в присутності каталітичної кількості вільного радикалу 2,2, 6,6-тетраметил-1-пиридилокси. В другому способі окислення спирту до альдегіду здійснюють за допомогою каталітичної кількості пертутенату тетрапропіламонію в присутності N-метилморфолін-M-оксиду.

В альтернативному варіанті хлорангідридне похідне захищеного фенілаланіну або похідного фенілаланіну, як описано вище, може бути відновлене за допомогою водню і каталізатору, такого, як Pd на карбонаті барію або сульфаті барію, з або без додавання пом'якшуючого каталізатора агента, такого, як сірка або тиол (відновлення за Роземундом).

Отриманий в результаті окислення за Зверном альдегід після цього піддають взаємодії з таким реагентом, як галоїдометилітій, що одержують *in situ* при взаємодії алкіллітєвої або ариллітєвої сполуки з дигалоїдометаном, наведеним формулою  $X^1CH_2X^2$ , де  $X^1$  і  $X^2$  незалежно один від одного означають I, Br або Cl. Наприклад, розчин альдегіду і хлоридометану в ТГФ охолоджують до  $-78^\circ\text{C}$  і додають розчин н-бутиллітію в гексані. Продукт, що утворився, є сумішшю діастереомерів відповідних амінозахищених епоксидів формул



або



Діастереомери можуть бути поділені, наприклад, хроматографією або в альтернативному варіанті діастереомерні продукти можуть бути поділені після взаємодії на наступних стадіях. Замість L-амінокислоти може бути використана D-амінокислота для отримання сполуки з (S)-стереохімічною конфігурацією відносно атому вуглецю, зв'язаного з  $R^2$ .

Додавання хлорметиллітію або бромметиллітію до хірального аміноальдегіду є високо селективним по відношенню до діастереомерів. Переважний хлорметиллітій або бромметиллітій одержують *in situ* при взаємодії дигалоїдометану і н-бутиллітію. Придатні метиленуючі галоїдометани включають хлоридометан, бромхлорметан, дибромметан, диїодметан, бромфторметан, тощо. Складний ефір сульфокислоти і продукту приєднання, наприклад, хлористого броміду до формальдегіду, також являє собою метиленуючий агент.

Тетрагідрофуран є найкращим розчинником, однак можуть використовуватися інші розчинники, такі, як толуол, диметоксетан, етилендихлорид, метиленхлорид, як у вигляді чистих розчинників, так і у вигляді їх сумішей. Біполярні апротонні розчинники, такі, як ацетонітрил, ДМФ, N-метилпірролзольон, придатні як розчинники або як частини суміші розчинників. Реакцію можна проводити в атмосфері інертного газу, такого, як азот або аргон. Н-бутиллітій може бути замінений на інші металлорганічні реагенти, такі, як метиллітій, трет-бутиллітій, втор-бутиллітій, феніллітій, фенілнатрій, тощо. Реакцію можна проводити при температурах від приблизно  $-80^\circ\text{C}$  до  $0^\circ\text{C}$ , однак краще від приблизно  $-80^\circ\text{C}$  до  $-20^\circ\text{C}$ . Найкращі температури реакції знаходяться в діапазоні від  $-40^\circ\text{C}$  до  $-15^\circ\text{C}$ . Реагенти можуть бути додані окремо, але в певних умовах краще спільні додавання. Кращий тиск при проведенні реакції є атмосферний, однак в певних умовах, таких, як підвищена вологість навколишнього середовища, доцільним є підвищений тиск.

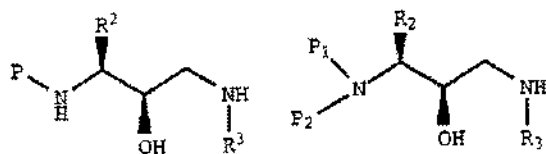
Альтернативні способи перетворення в епоксиди за даним винаходом включають заміну на інші вигляди заряджених попередників метиленирования з наступною їх обробкою основою з отриманням аналогічного аніону. Приклади таких попередників включають тозилат або трифталат триметилсульфоксонію, галогенід тетраметиламонію, галогенід метилдифенілсульфоксонію, де галогенід є хлоридом, бромідом або йодидом.

Перетворення альдегідів за даним винаходом в їх епоксидне похідне також може бути здійснене в декілька стадій. Наприклад, додавання аніона тіоанізола, отриманого, наприклад, з бутіл- або ариллітєвого реагенту, до захищеного аміноальдегіду та окислення отриманого захищеного аміноссульфідного спирту добре відомими окиснювачами, такими, як перекис водню, трет-бутилгіпохлорит, хлорне вапно або періодат натрію, призводить до отримання сульфоксиду. Алкілювання сульфоксиду, наприклад, метилйодидом або бромідом, метилтозилатом, метилмезилатом, метилтрифталом, етилбромідом, ізоопілбромідом, бензилхлоридом, тощо. Здійснюють, наприклад, в присутності органічної або неорганічної основи. В альтернативному варіанті захищений аміноссульфідний спирт може бути алкілюваний, наприклад, за допомогою зазначених вище алкілюючих агентів з отриманням солей сульфонію, що після цього перетворюють в необхідні епоксиди за допомогою трет-аміну або неорганічних основ.

Необхідні епоксиди утворюються з використанням найбільш переважних умов, вибірково відносно діастереомерів у співвідношенні принаймні приблизно 85:15 (співвідношення S/R). Продукт може бути очищений хроматографією з отриманням діастереомерно- і енантіомерно-чистого продукту, однак найбільш часто його використовують безпосередньо без очищення для отримання інгібіторів протеаз і ретровірусу. Описаний вище спосіб застосовуємо як для сумішей оптичних

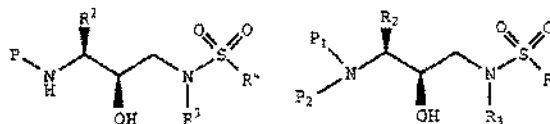
ізомерів, так і для поділених сполук. Якщо вимагається конкретний оптичний ізомер, то він може бути виділений шляхом відповідного вибору вхідних продуктів, наприклад, L-фенілаланіну, D-фенілаланіну, L-фенілаланінолу, D-фенілаланінолу, D-гексагідрофенілаланінолу, тощо, або ж розподіл можна проводити на проміжній або кінцевій стадіях. Для утворення солей, складних ефірів або амідів сполук за даним винаходом можуть бути використані хіральні допоміжні речовини, такі, як один або два еквівалента камфорсульфокислоти, лимонної кислоти, камфарної кислоти, 2-метоксифенілоцтової кислоти, тощо. Ці сполуки або похідні можуть бути піддані кристалізації або виділені хроматографічним шляхом з використанням або хіральною, або нехіральною колонки, як це відомо фахівцям у даній галузі техніки.

Після цього аміноепоксида піддають взаємодії в придатній системі розчинників з однаковою кількістю або переважно з надлишком відповідного аміну за формулою  $R^3NH_2$ , де  $R^3$  означає водень або має зазначені вище значення. Реакцію можна проводити в широкому діапазоні температур, наприклад, від приблизно  $10^\circ C$  до приблизно  $100^\circ C$ , але краще, хоча це не є необхідним, проводити її при температурі, при якій починається кипіння зворотним холодильником розчинника. Придатні системи розчинників включають протонні, апротонні і біполярні органічні розчинники, наприклад, такі, в яких розчинником є спирт, такий, як метанол, етанол, ізопропанол, тощо, прості ефіри, такі, як тетрагідрофуран, діоксан, тощо, і толуол, N, N-диметилформамід, диметилсульфоксид і їх суміші. Розчинником, якому надається перевага, є ізопропанол. Отриманий продукт є похідним 3-(N-захиснений амін)-3-( $R^2$ )-1-( $NHR^3$ )-пропан-2-олу (в даному описі названий аміноспиртом), які можуть бути представлені формулами



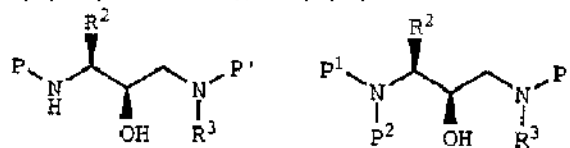
де  $P$ ,  $P^1$ ,  $P^2$ ,  $R^2$  і  $R^3$  мають зазначені вище значення. В альтернативному варіанті замість аміноепоксида може бути використаний галогенспирт

Після цього зазначений вище спирт піддають взаємодії у відповідному розчинникові з сульфонілхлоридом  $R^4SO_2Cl$ , сульфонілбромідом  $R^4SO_2Br$  або з відповідним сульфонілангідридом, переважно у присутності акцептору кислоти. Придатні для здійснення реакції розчинники включають метиленхлорид, тетрагідрофуран, тощо. Придатні акцептори кислоти включають триетиламін, піридин, тощо. В залежності від епоксиду, що використовується, сульфонамідне похідне, що утворилося, може бути представлене формулами

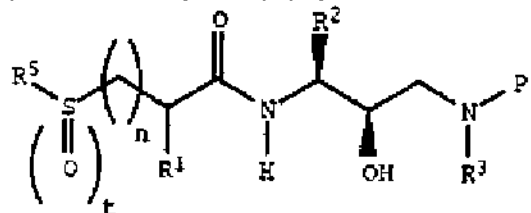


де  $P$ ,  $P^1$ ,  $P^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  мають зазначені вище значення. Ці проміжні продукти придатні для отримання сполук-інгібіторів за даним винаходом.

В альтернативному варіанті захищений аміноспирт, отриманий при розриванні епоксидного зв'язку, далі може бути захищений на введений знов аміногрупи за допомогою захисної групи  $P$ , яка не вилучається при вилученні амінозахисних груп  $P$  або  $P^1$  і  $P^2$ , тобто  $P^1$  є вибірково вилучаємою захисною групою. Фахівець у даній галузі техніки може вибрати відповідні комбінації  $P$ ,  $P^1$  і  $P^2$ . Наприклад, придатними комбінаціями є наступні:  $P$  означає  $Cbz$ ,  $P^1$  означає  $BOC$ ,  $P^2$  означає  $Cbz$ ,  $P$  означає  $BOC$ ,  $P^1$  означає  $Cbz$ ,  $P^2$  означає бензил,  $P$  означає  $BOC$ ,  $P^1$  і  $P^2$  означає бензил,  $P$  означає  $BOC$ . Сполуки, що утворилися наведено формулою

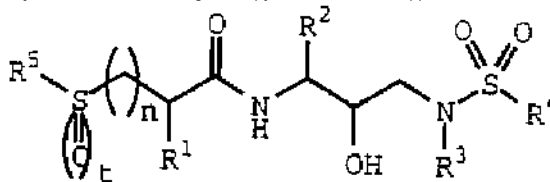


може бути піддане іншим стадіям синтезу з отриманням сполуки за формулою



де  $n$ ,  $t$ ,  $P$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^5$  мають зазначені вище значення.

Зазначені вище інші стадії синтезу можуть бути проведені при необхідності або шляхом додавання необхідних фрагментів або груп окремо, або в заздалегідь створену молекулу вбудовують більш ніж по одному фрагменту або групі впродовж однієї стадії. Перший підхід є способом послідовного синтезу, а останній є конвергентним способом синтезу. На цій стадії також можливі трансформації синтезу. Захисну групу  $P$  після цього вибірково вилучають і утворений амін піддають взаємодії з сульфонілхлоридом  $R^4SO_2Cl$ , сульфонілбромідом  $R^4SO_2Br$  або з відповідним сульфонілангідридом, переважно в присутності акцептору кислоти, з отриманням сполук за даним винаходом.



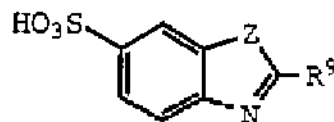
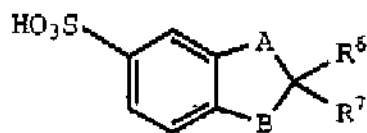
де  $n$ ,  $t$ ,  $P$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають зазначені вище значення. Це вибірково вилучення захисної групи і перетворення в сульфонамід при

необхідності може бути проведене або в кінці синтезу, або на будь-якій відповідній проміжній стадії. Приклади описані на схемі II.

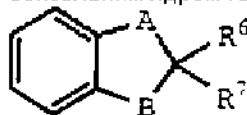
Сульфонілгалогеніди за формулою  $R^4SO_2X$  можуть бути отримані взаємодією відповідного арилу, гетероарилу і сконденсованого з бензольним ядром гетероциклічного реагенту Грин'єра або літєвого реагенту з сульфурилхлоридом або діоксидом сірки з наступним окисненням галогеном, переважно хлором. Арил, гетероарил і сконденсований з бензольним ядром гетероциклічний реагент Грин'єра або літєвий реагент можуть бути отримані з відповідних ім'я галогенідів (таким, як хлор - або бромісткі сполуки), що є комерційно доступними або легко можуть бути отримані з комерційно доступних вхідних продуктів з використанням способів, відомих у даній галузі техніки. Крім того, тіопи можуть бути окиснені до сульфонілхлоридів з використанням хлора в присутності води в ретельно контрольованих умовах.

Крім того, сульфонової кислоти, такі, як арилсульфонової кислоти, можуть бути перетворені в сульфонілгалогеніди з використанням таких реагентів, як  $PCl_5$ ,  $SOCl_2$ ,  $ClC(O)C(O)Cl$ , тощо, а також в ангідриди з використанням дегідратуючих реагентів. Сульфонової кислоти можуть бути в свою чергу отримані з використанням способів, добре відомих у даній галузі техніки, деякі сульфонової кислоти є комерційно доступними. Замість сульфонілгалогенідів для отримання сполук, в яких фрагмент- $SO_2$  - замінений фрагментом- $SO$  - або- $S$  - відповідно, можуть використовуватися сульфінілгалогеніди ( $R^4SOX$ ) або сульфенілгалогеніди ( $R^4SX$ ). Арилсульфонової кислоти, сконденсовані з бензольним ядром гетероциклічні сульфонової кислоти або гетероарилсульфонової кислоти можуть бути отримані сульфонуванням ароматичного кільця за способами, добре відомими у даній галузі техніки, такими, як взаємодія з сірчаною кислотою, з  $SO_3$ , з комплексами на основі  $SO_3$ , такими, як ДМФ ( $SO_3$ ), піридин ( $SO_3$ ),  $N,N$ -диметилацетамід ( $SO_3$ ), тощо, переважні арилсульфонілгалогеніди одержують з ароматичних сполук взаємодією з ДМФ ( $SO_3$ ) і  $SOCl_2$  або  $ClC(O)C(O)Cl$ . Реакції можна здійснювати стадіями або в одній судині.

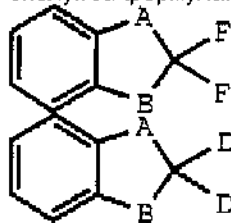
Арилсульфонової кислоти, сконденсовані з бензольним ядром гетероциклічних сульфонової кислоти, гетероарилсульфонової кислоти, арилмеркаптани, сконденсовані з бензольним ядром гетероциклічні меркаптани, гетероарилмеркаптани, арилгалогеніди, сконденсовані з бензольним ядром гетероциклічні галогеніди, гетероарил галогеніди, тощо, є комерційно доступними або легко можуть бути отримані з комерційно доступних вхідних продуктів з використанням стандартних способів, добре відомих у даній галузі техніки. Наприклад, ряд сульфонової кислот ( $R^4SO_3H$ ), які наведені формулами



де  $A$ ,  $B$ ,  $Z$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^9$  мають зазначені вище значення, одержують з 1,2-бензодитіолу, 2-меркаптофенолу, 1,2-бензодіолу, 2-амінобензотіазолу, бензотіазолу, 2-амінобензімідазолу, бензімідазолу, тощо, які є комерційно доступними, див. патент США 4595407 на ім'я Carter, патент США 4634485 на ім'я Ehrenfreund та ін., Yoder і ін., J. Heterocycl. Chem. 4: 166-167 (1967), Cole і ін., Aust. J. Chem. 33: 675-680 (1980), Cabiddu і ін., Synthesis 797-798 (1976), Ncube і ін., Tet. Letters 2345-2348 (1978), Ncube і ін., Tet. Letters 255-256 (1977), Ansink і Cerfontain, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 108: 395-403 (1989), і Kajihara і Tsuchiya, EP 638564 A1 (кожний документ повністю включений до даного опису як посилання). Наприклад, 1,2-бензодитіол, 2-меркаптофенол або 1,2-бензодіол можуть бути піддані взаємодії з  $R^6R^7C(L)^2$ , де  $L$  має визначені вище значення і означає переважно  $Br$  або  $I$ , у присутності основи, такої, як гідроксид, або з  $R^6R^7C=O$  у присутності кислоти, такої, як толуолсульфонова кислота, або з  $P^2O_3$  з отриманням заміщеного сконденсованого з бензольним ядром гетероциклу за формулою



який після цього може бути сульфонілований до зазначеної вище сульфонової кислоти. Наприклад,  $CF_2Br_2$  або  $CD_2Br_2$  можуть бути піддані взаємодії з 1,2-бензодитіолом, 2-меркаптофенолом або 1,2-бензодіолом у присутності основи з отриманням відповідно сполук за формулами

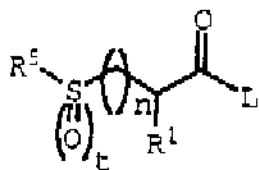


де  $A$  і  $B$  означає  $O$  або  $S$  і  $D$  означає атом дейтерію. Коли  $A$  і/або  $B$  означає  $S$ , сірка може бути також окиснена з використанням способів, описаних нижче, де це стосувалося сульфонової або сульфоксидним похідним.

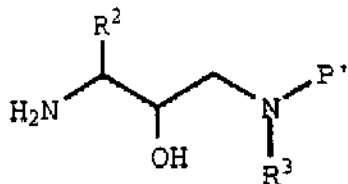
Після отримання сульфонамідного похідного амінозахищену групу  $P$  або амінозахищені групи  $P^1$  і  $P^2$  вилучають в умовах, що не виявляють впливу на решту молекул. Ці способи добре відомі у даній галузі техніки та включають кислотний гідроліз, гідрогеноліз, тощо. У способі, якому надається перевага, використовується вилучення захисної

групи, наприклад, вилучення карбобензоксигрупи, гідрогенізація у присутності палладію на вугіллі у відповідній системі розчинників, такий, як спирт, оцтова кислота, тощо або їх суміші. Коли захисна група є трет-бутоксикарбонільною групою, вона може бути усунена з використанням неорганічної або органічної кислоти, наприклад, HCl або трифтороцтової кислоти, у придатній системі розчинників, наприклад, у діоксані або метиленхлориді. Отриманий продукт є похідним аміносолю.

Після нейтралізації солі амінів піддають поєднанню з сульфон/сульфоксидалканільною сполукою або з її оптичним ізомером (наприклад, таким, в якому група -CH (R<sup>1</sup>)- має R- або S-конфігурацію) за формулою

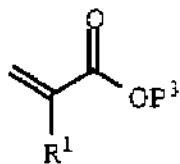


де n, t і R<sup>5</sup> мають зазначені вище значення і L означає групу, що відходить, таку, як галогенід, ангідрид, активний складний ефір, тощо. В альтернативному варіанті сульфон/сульфоксидалканільні сполуки або їх оптичний ізомер можуть бути піддані сполученню з захищеним аміном

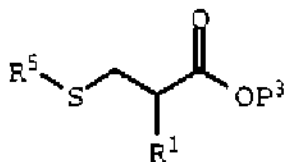


з наступним вилученням захисної групи і поєднанням з R<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>X, де X означає Cl або Br і R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> мають значення, що зазначені вище.

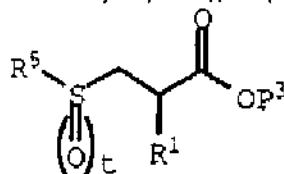
Такі сульфон/сульфоксидалканільні сполуки, в яких n дорівнює 1, можуть бути отримані взаємодією меркаптану за формулою R<sup>5</sup>SH зі заміщеним метакрилатом за формулою



за допомогою реакції Майкла. Такі заміщені метакрилати є комерційно доступними або можуть бути легко отримані з комерційно доступних вхідних продуктів з використанням стандартних способів, добре відомих у даній галузі техніки. Реакцію Майкла проводять у придатному розчинникові та у присутності придатної основи з отриманням відповідного тільного похідного, наведеного формулою

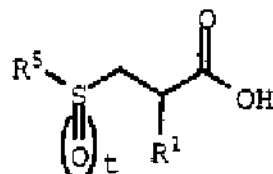


де R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> і R<sup>5</sup> мають зазначені вище значення. Придатні для проведення реакції Майкла розчинники включають спирти, такі, як, наприклад, метанол, етанол, бутанол, тощо, а також прості ефіри, наприклад, ТГФ і ацетонітрил, ДМФ, ДМСО, тощо, включаючи їх суміші. Придатні основи включають алкоксиди металів групи I, такі, як, наприклад, метоксид натрію, етоксид натрію, бутоксид натрію, тощо, а також гідриди металів групи I, такі, як гідрид натрію, включаючи їх суміші. Тільне похідне перетворюють до відповідного сульфону або сульфоксиду за формулою



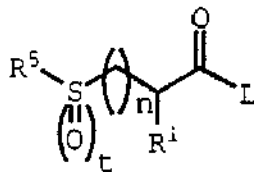
окиснення тільного похідного відповідним окиснювачем у відповідному розчинникові. Придатні окиснювачі включають, наприклад, пероксид водню, мета-перборат натрію, оксон (пероксимоносульфат калію), мета-хлорпероксибензойну кислоту, періодну кислоту, тощо, включаючи їх суміші. Придатні розчинники включають оцтову кислоту (для мета-перборату натрію) 5 прості ефіри для інших перекислот, такі, як ТГФ і діоксан, а також ацетонітрил, ДМФ, тощо, включаючи їх суміші.

Сульфон/сульфоксид після цього перетворюють до відповідної вільної кислоти за



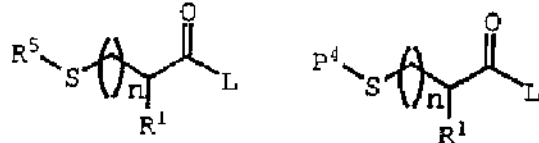
формулою

використовуючи придатну основу, наприклад, гідроксид літію, гідроксид натрію, тощо, включаючи їх суміші, у придатному розчинникові, такому, як, наприклад, ТГФ, ацетонітрил, ДМФ, ДМСО, метиленхлорид, тощо, включаючи їх суміші. Вільна кислота після цього може бути перетворена в сульфон/сульфоксидалканільні сполуки за формулою

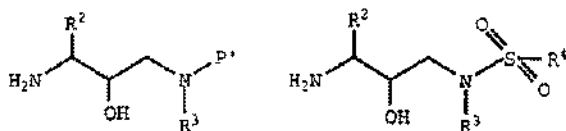


де n, t і R<sup>5</sup> мають зазначені вище значення і L означає групу, що відходить, таку, як галогенід, ангідрид, активний складний ефір, тощо. В альтернативному варіанті вільна кислота може бути поділена на її оптичні ізомери (наприклад, такі, в яких група -CH (R<sup>1</sup>)- має R- або S-конфігурацію) з використанням способів, добре відомих у даній галузі техніки, таких, як утворення діастереомерних солей або складних ефірів і кристалізація або хроматографія, а після цього перетворення до

сульфон/сульфоксидалканоільної сполуки В альтернативному варіанті тїоефір або відповідний заміщений тїоп формул

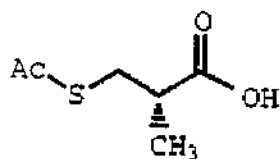


відповідно, де n, L, R<sup>1</sup> і R<sup>5</sup> мають значення, які зазначені вище, може бути поєднаний з одним із амінів

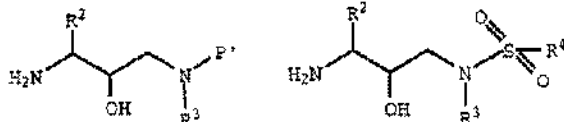


з наступним перетворенням до інгібіторів протеази за даним винаходом P<sup>4</sup> означає сірку, яка захищає групу, таку, як ацетил, бензоїл, тощо. Ацетильна і бензоїльна групи можуть бути усунені обробкою неорганічної основи або аміном, перевага надається аміаку, у відповідному розчинникові, такому, як метанол, етанол, ізопропанол, толуол або тетрагідрофуран. Розчинником, якому надається перевага, є метанол.

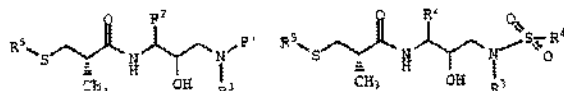
Наприклад, може бути проведено сполучення комерційно доступної кислоти



з одним із амінів за формулою

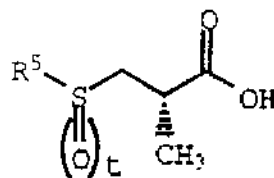


деацетилювання групи сірки, наприклад, за допомогою гідролізу з використанням придатної основи, такої, як гідроксид, або амін, такого, як аміак, і наступна взаємодія тїопу, що утворився, з агентом R<sup>5</sup>L', де R<sup>5</sup> і L' мають зазначені вище значення, з отриманням сполук, що мають одну з означених нижче структур



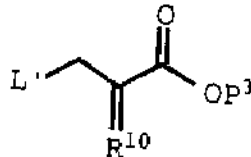
або його певних діастереомерів. Після цього сірка може бути окиснена до відповідного сульфону або сульфоксиду з використанням придатних окиснювачів, як описане вище, з отриманням необхідного проміжного продукту, а після цього в результаті додаткових взаємодій отриманням сульфонамідного інгібітору або безпосередньо з отриманням сульфонамідного інгібітору. В альтернативному варіанті кислота або P<sup>3</sup>-захисна кислота може бути деацетилювана, піддана взаємодії з агентом R<sup>5</sup>L', вилученню захисної групи і окисненню до відповідного сульфону або сульфоксиду з використанням

придатних окиснювачів, як описане вище, з отриманням сполуки за формулою

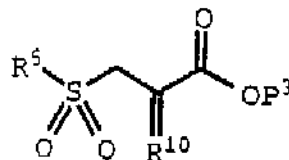


де t і R<sup>5</sup> мають зазначені вище значення. Ця сульфон/сульфоксидна карбонова кислота після цього може бути піддана сполученню з проміжною аміносполукою, яка описана вище, з наступною додатковою взаємодією з отриманням сульфонамідного інгібітору або з отриманням сульфонамідного аміну і безпосереднім отриманням сульфонамідного інгібітору. Група L' або агент R<sup>5</sup>L' є відхідною групою, такою, як галогенід (хлорид, бромід, йодид), мезилат, тозилат або трифталат. Взаємодія меркаптану з R<sup>5</sup>L' проводять у присутності придатної основи, такого, як триетиламін, діізопропілетиламін, 1,8-діазабіцикло [5, 4, 0] ундек-7-ен (ДБУ), тощо, у придатному розчинникові, такому, як толуол, тетрагідрофуран або метиленхлорид. Основою, який надається є ДБУ, а найбільш переважним розчинником є толуол. Коли R<sup>5</sup> означає метильну групу, R<sup>5</sup>L' може бути метилхлорид, метилбромід, метилйодид або диметилсульфат, переважно метилйодид.

В альтернативному варіанті заміщений метакрилат за формулою



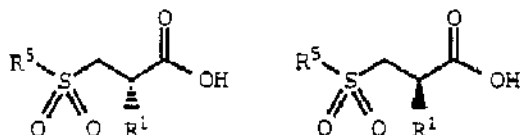
де L' означає групу, що відходить, як описано раніше, P<sup>3</sup> має зазначені вище значення і R<sup>10</sup> означає радикали, що при відновленні подвійного зв'язку утворюють радикали R<sup>1</sup>, піддають взаємодії з R<sup>5</sup>SM з наступним окисненням, як описано вище, або з придатним сульфуючим агентом, таким, як, наприклад, сульфенова кислота, наведена формулою R<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>M, де R<sup>5</sup> має значення, зазначені вище, а M означає метал, придатний для утворення солі кислоти, априклад, натрій, з отриманням



відповідного сульфону, наведеного формулою де P<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>10</sup> мають зазначені вище значення. З сульфону після цього вилучають захисну групу з отриманням відповідної карбонової кислоти. Наприклад, коли P<sup>3</sup> означає трет-бутильну групу, вона може бути усунена обробкою кислотою, такою, як соляна або трифтороцтова кислота. У найкращому випадку використовують 4n соляну кислоту в діоксані.

Карбонову кислоту, що утворилася, після

цього асиметрично підрують з використанням каталізатору для асиметричного підрування, такого, як, наприклад, комплекс рутеній-BINAP, з отриманням відновленого продукту, в значному ступені збагаченого ізомером, якому надається особлива перевага, наведеним однією з формул



де  $R^1$  і  $R^5$  мають зазначені вище значення. Якщо активний ізомер має R-стереохімічну конфігурацію, то як каталізатор для асиметричного підрування може бути використаний Ru (R-BINAP). І навпаки, якщо активний ізомер має S-стереохімічну конфігурацію, то як каталізатор може бути використаний Ru (S-BINAP). Якщо обидва ізомери є активними або якщо вимагається отримати суміш двох діастереоізомерів, для відновлення вищезазначеної сполуки підруванням може бути використаний такий каталізатор, як платина або паладій на вугіллі. Після цього відновлені сполуки піддають сполученню з аміном, як вказано вище.

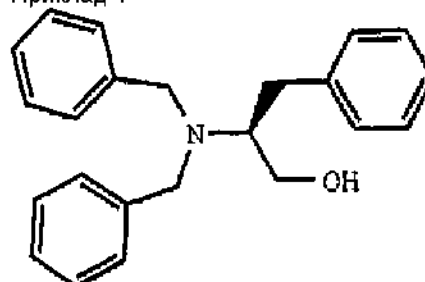
Описані вище хімічні реакції в цілому наведені в формі, відповідній їх широкому застосуванню для отримання сполук за даним винаходом. Може виявитися, що реакції не застосовані в тому вигляді, як вони описані, до кожної з сполук, включених до об'єму даного винаходу. Сполуки, для яких це має місце, легко можуть бути визначені фахівцями у даній галузі техніки. В усіх таких випадках або реакції можуть бути успішно здійснені звичайними модифікаціями, які відомі фахівцям уданій галузі техніки, наприклад, шляхом відповідного захисту взаємодіючих груп, шляхом використання альтернативних звичайних реагентів, шляхом звичайної модифікації умов реакції, тощо, або для отримання відповідних сполук за даним винаходом можуть бути застосовані інші реакції, наведені в даному описі або інші звичайні реакції. В усіх способах отримання всі вхідні продукти є відомими або можуть бути легко отримані з відомих вхідних продуктів.

Припускається, що фахівець у даній галузі техніки може без подальших досліджень, використовуючи попередній опис, застосувати даний винахід в його повному обсязі. Тому наведені нижче конкретні варіанти здійснення, яким надається перевага, повинні розглядатися винятково як ілюстративні, а не як такі, що обмежують яким-небудь чином решту об'єму винаходу.

Всі реагенти використовували в тому вигляді, як вони були отримані, без очищення. Всі протонні і вуглеводневі ЯМР-спектри одержували з використанням спектрометра ядерного магнітного резонансу або типу Varian VXR-300, або типу VXR-400.

Наступні приклади ілюструють отримання сполук-інгібіторів за даним винаходом і проміжних продуктів, придатних для отримання сполук-інгібіторів за даним винаходом.

#### Приклад 1



Одержування 2S-[біс (фенілметил) аміно] бензопропанолу

Спосіб 1 Одержування 2S-[біс (фенілметил) аміно] бензопропанолу відновленням фенілметилового ефіру N, N-біс (фенілметил)-L-фенілаланіла за допомогою ДІБАЛ

#### Стадія 1

Розчин, що містить L-фенілаланіл (50,0г, 0,302 моля), гідроксид натрію (24,2г, 0,605 моля) і карбонат калію (83,6г, 0,605 моля) у воді (500мл), нагрівали до 97°C. Після цього поволи додавали (час додавання 25 хв) бензилбромід (108,5мл, 0,605 моля). Суміш змішували при 97°C впродовж 30хв в атмосфері азоту. Розчин охолоджували до кімнатної температури і екстрагували толуолом (2x250мл). Об'єднані органічні шари промивали водою і соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували, одержуючи масло. Ідентичність продукту підтверджували наступним чином. Аналітична ТСХ (суміш 10% етилацетату/гексан, силікагель) показала, що основний компонент із значенням  $R_f$  0,32 є необхідною трибензилпропановою сполукою, тобто фенілметилловим ефіром N, N-біс (фенілметил)-D-фенілаланілу. Ці сполуки можуть бути очищені за допомогою хроматографії на колонках (силікагель, суміш 15% етилацетату/гексан). Звичайно продукт є достатньо чистим для його використання безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр відповідає такому, який відомий по опублікованим літературним даним:  $^1\text{H}$ -ЯМР( $\text{COCl}_2$ )  $\delta$ , 3,00 і 3,14 (ABX-система, 2H,  $J_{AB}=14$ , 1Гц,  $J_{AX}=7,3$ Гц і  $J_{BX}=5,9$ Гц), 3,54 і 3,92 (AB-система, 4H,  $J_{AB}=13,9$ Гц), 3,71 (t, 1H,  $J=7,6$ Гц), 5,11 і 5,23 (AB-система, 2H,  $J_{AB}=12,3$ Гц), і 7,18 (m, 20H) MS-EI  $m/z$  434 (M-1).

#### Стадія 2

Фенілметилловий ефір бензилпропанового фенілаланіну (0,302 моля), отриманий на попередній стадії, розчиняли в толуолі (750мл) і охолоджували до -55°C. Додавали 1,5M розчин ДІБАЛ в толуолі (443,9мл, 0,666 моля) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру між -55 і -50°C (час додавання 1 година). Суміш змішували впродовж 20хв в атмосфері азоту і після цього реакцію припиняли при -55°C шляхом повільного додавання метанолу (37мл). Після цього холодний розчин зливали на холодний (5°C) 1,5N розчин HCl (1,8л). Твердий продукт, що осів (приблизно 138г) фільтрували і промивали толуолом. Твердий продукт суспендували в суміші толуолу (400мл) і води (100мл). Суміш охолоджували до 5°C і обробляли 2,5N NaOH (186мл) і після цього змішували при кімнатній температурі до



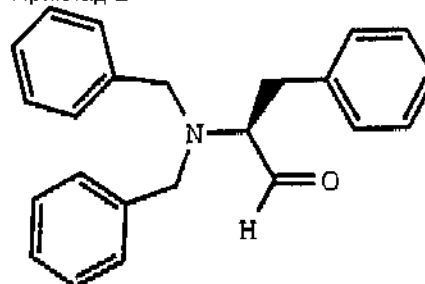
розчинення твердого продукту Толуоловий шар відокремлювали від водної фази і промивали водою і соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували до об'єму 75мл (89г). До залишку додавали етилацетат (25мл) і гексан (25мл), після чого починав кристалізуватися необхідний спиртовий продукт. Через 30хв для підсилення подальшого кристалізування додавали ще 50мл гексану. Твердий продукт відфільтровували і промивали 50мл гексану, одержуючи 34,9г продукту в першому виході. Другий вихід продукту (5,6г) виділяли повторною фільтрацією маточного розчину. Обидва виходи об'єднували і перекристалізовували з етилацетату (20мл) і гексану (30мл), одержуючи 40г (3S-2-[біс (фенілметил) аміно] бензопропанолу, 40%-ний вихід з L-фенілаланіну. Додаткові 7г (7%) продукту можуть бути отримані в результаті перекристалізації маточного концентрованого розчину ТСХ продукту з  $R_f=0,23$  (див. еф. 10% етилацетату/гексан, силікагель),  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,44 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,48 і 3,92 (AB-система, 4H,  $J_{AB}=13,3$  Гц), 3,52 (m, 1H) і 7,23 (m, 15H),  $[\alpha]_D^{25} + 42,4$  (с 1,45,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), ДСК 77,67°C. Аналіз розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ON}$  С 83,34, Н 7,60, N 4,23, виявлено С 83,43, Н 7,59, N 4,22, ЖХВР на хіральній стаціонарній фазі колонка Cyclobond I SP (250x4,6мм внутрішній діаметр (В Д)), рухома фаза метанол/триетиламоніацетатний буфер з рН4,2 (58/42, по об'єму), швидкість потоку 0,5мл/хв, визначення детектором при 230нм і температурі 0°C. Час утримування 11,25хв, час утримування необхідного енантіомеру 12,5хв.

Спосіб 2 Одержування  $\beta$ S-2-[біс (фенілметил) аміно] бензопропанолу N,N-дибензиліруванням L-фенілаланінолу

L-фенілаланінол (176,8г, 1,188 моля) додавали до змішанного розчину карбоната калію (484,6г, 3,506 моля) в 710 мл води. Суміш нагрівали до 65°C в атмосфері азоту. Додавали розчин бензилброміду (400 г, 2,339 моля) в етанолі (305мл) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру між 60 і 68°C. Двофазний розчин змішували при 65°C впродовж 55хв і після цього давали охолотитися до 10°C при інтенсивному змішуванні. Маслянистий продукт твердів у вигляді невеликих гранул, продукт розбавляли 2,0л водопровідною водою і змішували впродовж 5хв до розчинення неорганічних побічних продуктів, продукт виділяли фільтрацією при пониженому тиску і промивали водою до одержування значення рН7. Отриманий неочищений продукт сушили на повітрі протягом ночі, одержуючи півоцтовий твердий продукт (407г), що перекристалізовували з 1,1л етилацетату/гептану (1/10, за об'ємом), продукт виділяли фільтрацією (при -8°C), промивали 1,6л холодної суміші (-10°C) етилацетат/гептан (1/10, по об'єму) і сушили на повітрі, одержуючи 339г (вихід 88%)  $\beta$ S-2-[біс (фенілметил) аміно] бензопропанолу,  $t_m=71,5-73,0^\circ\text{C}$ . При необхідності додаткова кількість продукту може бути отримана з маточного розчину. Інші аналітичні характеристики ідентичні таким для сполуки,

отриманої згідно способу 1

Приклад 2



Отримання 2S-[біс (фенілметил) аміно] бензопропанальдегіду

Спосіб 1

2S-[біс (фенілметил) аміно] бензопропанол (200г, 0,604 моля) розчиняли в триетиламіні (300мл, 2,15 моля). Суміш охолоджували до 12°C і додавали розчин комплексу триоксид сірки/піридин (380г, 2,39 моля) в ДМСО (1,6л) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру від 8 до 17°C (час додавання 1,0 годин). Розчин змішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту впродовж 1,5 годин, і до цього часу за даним ТСХ-аналізу (суміш 33% етилацетату/гексан, силікагель) реакція була завершена. Реакційну суміш охолоджували крижаною водою і реакцію припиняли за допомогою додавання 1,6л холодної води (10-15°C) впродовж 45хв. Розчин, що утворився, екстрагували етилацетатом (2,0л), промивали 5%-ною лимонною кислотою (2,0л) і соляним розчином (2,2л), сушили над  $\text{MgSO}_4$  (280г) і фільтрували. Розчинник вилучали за допомогою роторного випарника при 35-40°C і після цього сушили під вакуумом, одержуючи 198,8г 2S-[біс (фенілметил) аміно] бензопропанальдегіду у вигляді масла світло-жовтого кольору (99,9%). Отриманий неочищений продукт був достатньо чистим для його використання безпосередньо на наступній, стадії без додаткового очищення. Аналітичні характеристики, сполуки відповідали таким, відомим з опублікованим літературним даним,  $[\alpha]_D^{25} -92,9^\circ$  (с 1,87,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $^1\text{H-NMR}$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,94 і 3,15 (ABX-система, 2H,  $J_{AB}=13,9$  Гц,  $J_{AX}=7,3$  Гц і  $J_{BX}=6,2$  Гц), 3,56 (t, 1H,  $J=7,1$  Гц), 3,69 і 3,82 (AB-система, 4H,  $J_{AB}=13,7$  Гц), 7,25 (m, 15H) і 9,72 (s, 1H), МСВР розраховано для  $(M+1) \text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}$  330, 450. Виявлено 330,1836. Аналіз розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ON}$  С 83,86, Н 7,04, N 4,25, виявлено С 83,64, Н 7,42, N 4,19, ЖХВР на хіральній стаціонарній фазі (S,S) колонка Pirkle-Whelk-O 1 (250x4,6мм внутрішній діаметр (В Д)), рухома фаза гексан/ізопропанол (99,5/0,5, за об'ємом), швидкість потоку 1,5мл/хв, визначення УФ-детектором при 210нм. Час утримання необхідного S-ізомеру 8,75хв, час утримання R-енантіомера 10,62хв.

Спосіб 2

Розчин оксалілхлориду (8,4мл, 0,096 моля) в дихлорметані (240мл) охолоджували до -74°C. Після цього поволи додавали розчин ДМСО (12,0мл, 0,155 моля) в дихлорметані (50мл) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру на рівні -74°C (час додавання ~1,25 годин). Суміш змішували впродовж 5 хв, а після цього додавали

розчин  $\beta$ S-2-[біс (фенілметил) аміно] бензопропанолу (0,074 моля) в 100 мл дихлорметану (час додавання -20 хв, температура від -75°C до -68°C) Розчин змішували при -78°C впродовж 35хв в атмосфері азоту Після цього впродовж 10хв (температура від -78°C до -68°C) додавали триетиламін (41,2мл, 0,295 моля), після чого осідала амонієва сіль Холодну суміш змішували впродовж 30хв і після цього додавали воду (225мл) Дихлорметановий шар відокремлювали від водної фази і промивали водою, соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували Залишок розріджували етилацетатом і гексаном і після цього фільтрували для наступного вилучення амонієвої солі Фільтрат концентрували, одержуючи  $\alpha$ S-[біс (фенілметил) аміно] бензопропанальдегід Альдегід використовували на наступній стадії без очищування

#### Спосіб 3

До суміші, що містить 1,0г (3,0 моля)  $\beta$ S-2-[біс (фенілметил) аміно] бензопропанолу, 0,531г (4,53 моля) N-метилморфоліну, 2,27г молекулярних сит (4A) і 9,1мл ацетонітрилу, додавали 53мг (0,15 моля) тетрапропіламоніперутенату (ТПАП) Суміш змішували впродовж 40хв при кімнатній температурі та концентрували при зниженому тиску Залишок суспендували в 15мл етилацетату, фільтрували через подушку з силікагелю Фільтрат концентрували при зниженому тиску з отриманням продукту, що містить приблизно 50%  $\alpha$ S-2-[біс (фенілметил) аміно] бензопропанальдегіду у вигляді масла світло-жовтого кольору

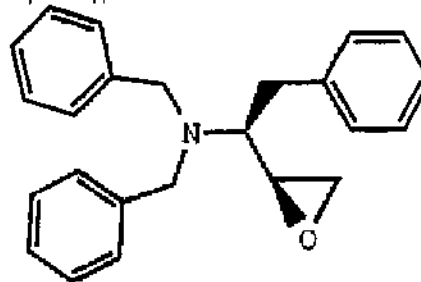
#### Спосіб 4

До розчину, що містить 1,0г (3,02 моля)  $\beta$ S-2-[біс (фенілметил) аміно] бензопропанолу в 9,0 мл толуолу, додавали 4,69мг (0,03 моля) 2,2,6,6-тетраметил-1-піперидиніокси (ТЕМПО) як вільний радикал, 0,32г (3,11 моля) броміду натрію, 9,0мл етилацетату і 1,5мл води, Суміш охолоджували до 0°C і поволі додавали впродовж 25хв водний розчин 2,87мл 5%-ного побутового хлорного вапна, що містить 0,735г (8,75 моля) бікарбонату натрію і 8,53мл води Суміш змішували при 0°C впродовж 60хв При змішуванні впродовж 10хв додавали ще дві порції (по 1,44мл кожна) хлорного вапна Двофазний суміш давали поділитися Водний шар екстрагували двічі 20мл етилацетату Об'єднаний органічний шар промивали 4,0мл розчину, що містить 25 мг йодиду калію і воду (4,0мл), 20мл 10%-ного водного розчину тiosульфату натрію і після цього соляним розчином Органічний розчин сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, одержуючи 1,3г неочищеного масла, що містить невелику кількість необхідного альдегіду, тобто  $\alpha$ S-[біс (фенілметил) аміно] бензопропанальдегіду

#### Спосіб 5

За методикою, аналогічною описаній у способі 1 даного прикладу, за винятком того, що використали 3,0 еквіваленти комплексу триоксид сірки/піридин, виділяли  $\alpha$ S-[біс (фенілметил) аміно] бензопропанальдегід з виходом, який можна зіставити

#### Приклад 3



Отримання N,N-добензил-3 (S)-аміно-1,2-(S)-епокси-4-фенілбутану

#### Спосіб 1

Розчин, що містить  $\alpha$ S-[біс (фенілметил) аміно] бензопропанальдегід (191,7г, 0,58 моля) і хлорйодметан (56,4мл, 0,77 моля) в тетрагідрофурані (1,8л), охолоджували до температури від -30 до -35°C в реакторі з нержавіючої сталі в атмосфері азоту (можна також працювати і при нижчій температурі, такий, як -70°C, однак вищі температури легше одержувати при крупномасштабних процесах) Після цього додавали розчин n-бутилптії в гексані (1,6М, 365мл, 0,58 моля) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче -25°C Після додавання суміш змішували при температурі від -30 до -35°C впродовж 10хв Додаткові додавання реагентів здійснювали наступним чином (1) Додавали додаткову порцію хлорйодметану (17 мл), після цього n-бутилптії (110мл) при температурі не вище -25°C Після додавання суміш змішували при температурі від -30 до -35°C впродовж 10хв Цю процедуру повторювали ще один раз (2) Додавали додаткову порцію хлорйодметану (8,5мл, 0,11 моля), після цього n-бутилптії (55мл, 0,088 моля) при температурі не вище -25°C Після додавання суміш змішували при температурі від -30 до -35°C впродовж 10 хв Цю процедуру повторювали ще один раз (3) Додавали додаткову порцію хлорйодметану (8,5мл, 0,11 моля), після цього n-бутилптії (37мл, 0,059 моля) при температурі не вище -25°C Після додавання суміш змішували при температурі від -30 до -35°C впродовж 10 хв Цю процедуру повторювали ще один раз Припиняли зовнішнє охолодження і суміш нагрівали до температури навколишнього середовища впродовж 4-16 годин, після чого ТСХ (силікагель, суміш 20% етилацетату/гексан) показала, що реакція завершена Реакційну суміш охолоджували до 10°C і реакцію припиняли, додаючи 1452г 16%-ного розчину хлориду амонію (отриманого розчином 232г хлориду амонію в 1220мл води), підтримуючи температуру нижче 23°C Суміш змішували впродовж 10хв і поділяли органічний і водний шари Водну фазу екстрагували етилацетатом (2x500мл) Етилацетатний шар об'єднували з тетрагідрофурановим шаром Об'єднаний розчин сушили над сульфатом магнію (220г), фільтрували та концентрували на роторном випарнику при 65°C Залишок у вигляді коричневого масла сушили при 70°C у вакуумі (0,8бар) впродовж 1 години, одержуючи 222,8г неочищеного продукту

(Маса неочищеного продукту складала >100% Внаслідок відносної нестабільності продукту на силікагелі неочищений продукт звичайно використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення) Співвідношення діастереомірів неочищеної суміші визначали протонним ЯМР (2S)/(2R) 86/14. Характеристики хвораго і основного епоксидних діастереомірів в цій суміші визначали за допомогою ТСХ -аналізу (силікагель, суміш 10% етилацетату/гексан),  $R_f=0,29$  і  $0,32$  відповідно Аналітичний зразок кожного з цих діастереомірів одержували очисткою за допомогою хроматографії на силікагелі (суміш 3% етилацетату/гексан), при цьому були отримані наступні характеристики

N,N,  $\alpha$ S-трис (фенілметил)-2S-оксиранметанумін

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,49 і 2,51 (AB -система, 1H,  $J_{AB}=2,82\text{Гц}$ ), 2,78 і 2,77 (AB -система, 1H,  $J_{AB}=4,03\text{Гц}$ ), 2,83 (m, 2H), 2,99 і 3,03 (AB -система, 1H,  $J_{AB}=10,1\text{Гц}$ ), 3,15 (m, 1H), 3,73 і 3,84 (AB -система, 4H,  $J_{AB}=14,00\text{Гц}$ ), 7,21 (m, 15H),  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 5 139,55, 129,45, 128,42, 128,14, 128,09, 126,84, 125,97, 60,32, 54,23, 52,13, 45,99, 33,76 МСВР розраховане для  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}$  (M+1) 344,477, виявлене 344,2003,

N, N,  $\alpha$ S-трис (фенілметил)-2R-оксиранметанумін

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 5 2,20 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,85 (AB -система, 4H), 7,25 (m, 15H) ЖХВР на хіральній стаціонарній фазі колонка Pirkle-Whelk-O 1 (250x4,6мм ВД), рухома фаза гексан/ізопропанол (99,5/0,5, O/O), швидкість потоку 1,5 мл/хв, визначення УФ-детектором при 210nm Час утримання продукту (8) 9,38хв, час утримання енантіомеру (4) 13,75хв

#### Спосіб 2

Розчин, що містить 0,704 моля неочищеного альдегіду і хлорйодметан (7,0мл, 0,096 моля) в тетрагідрофурані (285мл) охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфері азоту Після цього додавали 4,8М розчин н-бутилптію в гексані (25мл, 0,040 моля) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру на рівні  $-75^\circ\text{C}$  (час додавання 15хв) Після першого додавання знов додавали хлорйодметан (1,6мл, 0,022 моля), а після цього н-бутилптію (23мл, 0,037 моля), підтримуючи температуру на рівні  $-75^\circ\text{C}$  Суміш змішували впродовж 15хв Кожний з реагентів, хлорйодметан (0,70мл, 0,010 моля) і н-бутилптію (5мл, 0,008 моля), додавали ще чотири рази впродовж 45хв при  $-75^\circ\text{C}$  Охолоджуючу баню після цього випучали і розчин нагрівали до  $22^\circ\text{C}$  впродовж 1,5 годин Суміш випували в 300мл насиченого водного розчину хлориду амонію Відділяли тетрагідрофурановий шар Водну фазу екстрагували етилацетатом (1x300мл) Об'єднані органічні шари промивали соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло коричневого кольору (27,4г) продукт може використовуватися на наступній стадії без подальшого очищення Необхідний діастереомір може бути очищений перекристалізацією на наступній стадії, продукт також може бути очищений хроматографією

#### Спосіб 3

Розчин, що містить  $\alpha$ S-[біс (фенілметил) аміно] бензопропанальдегід (178,84г, 0,54 моля) і бромхлорметан (46мл, 0,71 моля) в тетрагідрофурані (1,8л), охолоджували до температури від  $-30$  до  $-35^\circ\text{C}$  в реакторі з неіржавіючої сталі в атмосфері азоту (можна працювати також при більш низькій температурі, такий, як  $-70^\circ\text{C}$ , однак більш високі температури легше одержувати при крупномасштабних процесах) Розчин н-бутилптію в гексані (1,6М, 340мл, 0,54 моля) додавали з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче  $-25^\circ\text{C}$  Після додавання суміш змішували при температурі від  $-30$  до  $35^\circ\text{C}$  впродовж 10хв Додаткові додавання реагентів здійснювали наступним чином (1) Додавали додаткову порцію бромхлорметану (14мл), а після цього н-бутилптію (102мл) при температурі не вище  $-25^\circ\text{C}$  Після додавання суміш змішували при температурі від  $-30$  до  $-35^\circ\text{C}$  впродовж 10хв Цю процедуру повторювали ще один раз (2) Додавали додаткову порцію бромхлорметану (7мл, 0,11 моля), а після цього н-бутилптію (51мл, 0,082 моля) при температурі не вище  $-25^\circ\text{C}$  Після додавання суміш змішували при температурі від  $-30$  до  $35^\circ\text{C}$  впродовж 10хв Цю процедуру повторювали п'ять раз (3) Додавали додаткову порцію бромхлорметану (7мл, 0,11 моля), а після цього н-бутилптію (51мл, 0,082 моля) при температурі не вище  $-25^\circ\text{C}$  Після додавання суміш змішували при температурі від  $-30$  до  $35^\circ\text{C}$  впродовж 10хв Цю процедуру повторювали ще один раз Припиняли зовнішнє охолодження і суміш нагрівали до температури навколишньої середовища впродовж 4-16 годин, після чого ТСХ (силікагель, суміш 20% етилацетату/гексан) показала, що реакція завершена Реакційну суміш охолоджували до  $10^\circ\text{C}$  і реакцію припиняли додаванням 1452г 16% -ного розчину хлориду амонію (отриманого розчиненням 232г хлориду амонію в 1220мл води), підтримуючи температуру нижче  $23^\circ\text{C}$  Суміш змішували впродовж 10хв і поділяли органічний і водний шари Водну фазу екстрагували етилацетатом (2x500мл) Етилацетатний шар об'єднували з тетрагідрофурановим шаром Об'єднаний розчин сушили над сульфатом магнію (220г), фільтрували та концентрували на роторном випарникові при  $65^\circ\text{C}$  Залишок у вигляді коричневого масла сушили при  $70^\circ\text{C}$  у вакуумі (0,85бар) впродовж 1 години, одержуючи 222,8г неочищеного продукту

#### Спосіб 4

Використали засоби, описані в способі 3 даного прикладу, за винятком того, що температура реакції складала  $-20^\circ\text{C}$  Отриманий N,N,  $\alpha$ S-трис (фенілметил)-2S-оксиранметанумін являв собою суміш діастереомірів меншої чистоти у порівнянні з отриманою по засобу 3

#### Спосіб 5

Використали засоби, описані в способі 3 даного прикладу, за винятком того, що температури реакції складали від  $-70$  до  $-78^\circ\text{C}$  Отриманий N,N,  $\alpha$ S-трис (фенілметил)-2S-оксиранметанумін являв собою суміш діастереомірів, яку безпосередньо застосовували

на наступній стадії без додаткового очищування

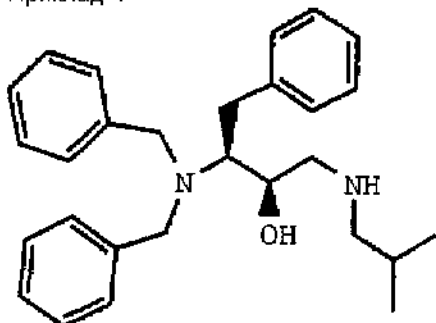
#### Спосіб 6

Використали засоби, описані в способі 3 даного прикладу, за винятком того, що безперервне додавання бромхлорметану і н-бутилїтія здійснювали при температурі від -30 до -35°C. Після здійснення реакції і відповідної обробки, як описано в способі 3 даного прикладу, виділяли необхідний N,N, αS-трис (фенілметил)-2S-оксиранметанамін з виходом і чистотою, що можна зіставити

#### Спосіб 7

Використали засоби, описані в способі 2 даного прикладу, за винятком того, що замість хлоридметану застосовували дибромметан. Після здійснення реакції і відповідної обробки, як описано в способі 2 даного прикладу, виділяли необхідний N,N, αS-трис (фенілметил)-2S-оксиранметанамін

#### Приклад 4

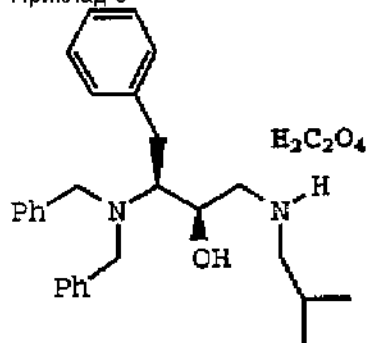


Отримання N-[3 (S)-[N,N-біс (фенілметил) аміно]-2-(R)-гідрокси-4-фенілбутил]-N-ізобутиламіну

До розчину N, N-добензил-3 (S)-аміно-1,2(S)-епокси-4-фенілбутану (388,5г, 1,13 моля) в ізопропанолі (2,7л) (або в етилацетаті) впродовж 2хв додавали ізобутиламін (1,7кг, 23,1 моля). Температура підвищувалася від 25°C до 30°C. Розчин нагрівали до 82°C і змішували при цій температурі впродовж 1,5 годин. Теплий розчин концентрували при зниженому тиску і при 65°C. Залишок у вигляді масла коричневого кольору переносили в колбу об'ємом 3л і сушили у вакуумі (0,8мм рт.ст.) впродовж 16 годин, одержуючи 450г 3 (S)-[N,N-біс (фенілметил) аміно]-4-фенілбутан-2R-ол у вигляді неочищеного масла.

Аналітичний зразок основного діастереомерного продукту одержували очисткою невеликого зразка неочищеного продукту за допомогою хроматографії на силікагелі (суміш 40% етилацетату/гексан). ТСХ-аналіз силікагель, суміш 40% етилацетату/гексан, Rf=0,28, ЖХВР-аналіз ультрасферна колонка типу ODS, 25% триетиламіно/фосфатний буфер з pH3-ацетонітрил, швидкість потоку 1мл/хв, УФ-детектор, час утримання 7,49хв, МСВР розрахований для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O (M+1) 417,616, виявлений 417,2887. Аналітичний зразок хвального діастереомерного продукту, тобто 3 (S)-[N, N-біс (фенілметил) аміно]-4-фенілбутан-2S-ола, одержували очищенням невеликого зразка неочищеного продукту за допомогою хроматографії на силікагелі (суміш 40% етилацетату/гексан).

#### Приклад 5



Отримання оксалату N-[3 (S)-[N,N-біс (фенілметил) аміно]-2-(R)-гідрокси-4-фенілбутил]-N-ізобутиламіну

До розчину шавлевої кислоти (8,08г, 89,72 моля) в метанолі (76мл) впродовж 15хв додавали розчин неочищеного 3 (S)-[N,N-біс (фенілметил) аміно]-1-(2-метилпропіл) аміно-4-фенілбутан-2R-олу (39, 68г, що містить приблизно 25,44г (61,06 моля) 3 (S), 2 (R)-ізомеру і приблизно 4,49г (10,78 моля) 3 (S), 2 (S)-ізомеру, в етилацетаті (90мл). Суміш змішували при кімнатній температурі впродовж приблизно 2 годин. Твердий продукт виділяли фільтрацією, промивали етилацетатом (2х20мл) і сушили під вакуумом впродовж приблизно 1 години, одержуючи 21,86г (вихід ізомеру 70,7%) солі з 97% -ною діастереомерною чистотою (за даними про площу піків при ЖХВР-аналізі). ЖХВР-аналіз колонка типу Vydac-пептид/Стеїн C18, УФ-детектор, 254нм, швидкість потоку 2мл/хв, градієнт {A=0,05% трифтороцтова кислота у воді, 5=0,05% трифтороцтова кислота в ацетонітрилі, 0хв 75% A/25% B, 30хв 10% A/90% B, 35хв 10% A/90% B, 37хв 75% A/25% B}, час утримання 10,68хв для 3 (S), 2 (R)-ізомеру і 9,73хв для 3 (S), 2 (S)-ізомеру. t<sub>пл</sub> 174,99°C, мікроаналіз розрахован С 71,05%, Н 7,50%, N 5,53%, виявлене С 71,71%, Н 7,75%, N 5,39%.

В альтернативному варіанті дипдрат шавлевої кислоти (119г, 0,94 моля) додавали в круглодонну колбу об'ємом 5000мл, обладнану механічною мешалкою і капельною вирвою. Додавали метанол (1000мл) і суміш змішували до повного розчинення. Впродовж 20хв додавали розчин неочищеного 3 (S)-[N,N-біс (фенілметил) аміно]-1-(2-метилпропіл) аміно-4-фенілбутан-2 (R)-ола в етилацетаті (1800мл, 0,212г ізомерів аміноспирту/мл, 0,9160 моля). Суміш змішували впродовж 18 годин і твердий продукт виділяли центрифугуванням при 400хг у вигляді шести порцій. Кожну порцію промивали 125мл етилацетату. Після цього сіль збирали і сушили впродовж ночі при тиску 1торр, одержуючи 338,3г продукту (71% по відношенню до загального змісту аміноспирту). Дані ЖХВР/МС (електроспрей) відповідали необхідному продукту (m/z 417 [M+H]<sup>+</sup>).

В альтернативному варіанті неочищений 3 (S)-[N,N-біс (фенілметил) аміно]-1-(2-метилпропіл) аміно-4-фенілбутан-2 (R)-ол (5г) розчиняли в метил-трет-бутиловому ефірі (МТБЕ) (10мл) і додавали шавлеву кислоту (1г) в метанолі (4мл). Суміш змішували впродовж приблизно 2 годин. Що утворився твердий продукт фільтрували,

промивали холодним МТБЕ і сушили, одержуючи 2,1г білий твердий продукт з 98,9%-ною діастереомірною чистотою (за даними про площу піків при ЖХВР-аналізі)

#### Приклад 6

Отримання ацетату N-[3 (S)-(N-біс (фенілметил) аміно]-2-(R)-гідрокси-4-фенілбутил]-N-ізобутиламіну

До розчину неочищеного 3 (S)-N,N-біс (фенілметил) аміно-1-(2-метилпропіл) аміно-4-фенілбутан-2 (R)-ола в метил-трет-бутиловому ефірі (МТБЕ) (45мл, 1,1г ізомерів аміноспирту/мл) по краплям додавали оцтову кислоту (6,9мл). Суміш змішували при кімнатній температурі впродовж приблизно 1 години. Розчинник вилучали у вакуумі, одержуючи масло коричневого

кольору у вигляді продукту з приблизно 85%-ною діастереомірною чистотою (за даними про площу піків при ЖХВР-аналізі). Коричнєве масло кристалізували наступним чином: 0,2г масла розчиняли при нагріванні в першому розчинникові, одержуючи прозорий розчин, додавали другий розчинник до тих пір, доки розчин не ставав каламутним, суміш знов нагрівали до отримання прозорого розчину, вносили затравку у вигляді продукту з приблизно 99%-ною діастереомірною чистотою, охолоджували до кімнатної температури і після цього витримували в холодильникові впродовж ночі. Кристали фільтрували, промивали другим розчинником і сушили. Діастереомірну чистоту кристалів оцінювали за площею піків при ЖХВР-аналізі. Результати наведені в таблиці 1

Таблиця 1

Перший розчинник	Другий розчинник	Співвідношення розчинників	Вихід по масі (г)	Діастереомірна чистота (%)
МТБЕ	Гептан	1:10	0,13	98,3
Перший розчинник	Другий розчинник	Співвідношення розчинників	Вихід по масі (г)	Діастереомірна чистота (%)
МТБЕ	Гексан	1:10	0,03	99,6
Метанол	Вода	1:1,5	0,05	99,5
Толуол	Гептан	1:10	0,14	98,7
Толуол	Гексан	1:10	0,10	99,7

В альтернативному варіанті неочищений 3 (S)-[N,N-біс (фенілметил) аміно]-1-(2-метилпропіл) аміно-4-фенілбутан-2 (R)-ол (50,0г, що містить приблизно 30,06г (76,95 моля) 3 (S), 2 (R)-ізомеру і приблизно 5,66г (13,58 моля) 3 (S), 2 (S)-ізомеру) розчиняли в метил-трет-бутиловому ефірі (45,0мл). До цього розчину впродовж приблизно 10хв додавали оцтову кислоту (6,90мл, 120,6 моля). Суміш змішували при кімнатній температурі впродовж приблизно 1 години та концентрували при зниженому тиску. Маслянистий залишок очищували перекристалізацією з метил-трет-бутилового ефіру (32мл) і гептану (320мл). Твердий продукт виділяли фільтрацією, промивали холодним гептаном і сушили у вакуумі впродовж приблизно 1 години, одержуючи 21,34г (вихід ізомеру 58,2%) моноацетатної солі з 96%-ною діастереомірною чистотою (за даними про площу піків при ЖХВР-аналізі).  $T_{пл}$  105-106°C, мікроаналіз розраховано С 75,53%, Н 8,39%, N 5,87%, виявлено С 75,05%, Н 8,75%, N 5,71%

#### Приклад 7

Одержування тартрату N-[3(S)-[N,N-біс (фенілметил) аміно]-2-(R)-гідрокси-4-фенілбутил]-N-ізобутиламіну

Неочищений 3 (S)-[N,N-біс (фенілметил) аміно]-1-(2-метилпропіл) аміно-4-фенілбутан-2(R)-ол (10,48г, що містить приблизно 6,72г (16,13 моля) 3 (S), 2 (R)-ізомеру і приблизно 1,19г (2,85 моля) 3 (S), 2 (S)-ізомеру) розчиняли в тетрагідрофурані (10,0мл). До цього розчину впродовж приблизно 5хв додавали розчин L-винної кислоти (2,85г, 19 молей) в метанолі (5,0мл). Суміш змішували при кімнатній температурі впродовж приблизно 10хв та концентрували при зниженому тиску. До

маслянистого залишку додавали метил-трет-бутиловий ефір (20,0мл) і суміш змішували при кімнатній температурі впродовж приблизно 1 години. Твердий продукт виділяли фільтрацією, одержуючи 7,50г неочищеної солі. Неочищену сіль очищали перекристалізацією з етилацетату і гептану при кімнатній температурі, одержуючи 4,13г (вихід ізомеру 45,2%) тартрату з 95%-ною діастереомірною чистотою (за даними про площу піків при ЖХВР-аналізі). Мікроаналіз розраховано С 67,76%, Н 7,41%, N 4,94%, виявлено С 70,06%, Н 7,47%, N 5,07%

#### Приклад 8

Одержування дигідрохлориду N-[3 (S)-[N,N-біс (фенілметил) аміно]-2 (R)-гідрокси-4-бенілбутил]-N-ізобутиламіну

Неочищений 3 (S)-[N,N-біс (фенілметил) аміно]-1-(2-метилпропіл) аміно-4-фенілбутан-2 (R)-ол (10,0г, що містить приблизно 6,41г (15,39 моля) 3 (S), 2 (R)-ізомеру і приблизно 1,13г (2,72 моля) 3 (S), 2 (S)-ізомеру) розчиняли в тетрагідрофурані (20,0мл). До цього розчину впродовж приблизно 5хв додавали соляну кислоту (20мл, 6,0н). Суміш змішували при кімнатній температурі впродовж приблизно 1 години та концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізували з етанолу при 0°C, одержуючи 3,20г (вихід ізомеру 42,7%) дигідрохлориду з 98%-ною діастереомірною чистотою (за даними про площу піків при ЖХВР-аналізі). Мікроаналіз розраховано С 68,64%, Н 7,76%, N 5,72%, виявлено С 68,79%, Н 8,07%, N 5,55%

#### Приклад 9

Одержування толуолсульфонату N-[3 (S)-[N,N-біс (фенілметил) аміно]-2 (R)-гідрокси-4-фенілбутил]-N-ізобутиламіну

Неочищений 3 (S)-[N,N-біс (фенілметил) аміно]-1-(2-метилпропіл) аміно-4-фенілбутан-2 (R)-ол (5,0г, що містить приблизно 3,18г (7,63 моля) 3 (S), 2 (R)-ізомеру і приблизно 0,56г (1,35 моля) 3 (S), 2 (S) -ізомеру) розчиняли в метил-трет-бутиловом ефірі (10,0мл). До цього розчину впродовж приблизно 5хв додавали розчин толуолсульфонової кислоти (2,28г, 12 молей) в метил-трет-бутиловом ефірі (2,0мл) і метанол (2,0мл). Суміш змішували при кімнатній температурі впродовж приблизно 2 годин та концентрували при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з метил-трет-бутилового ефіру і гептану при 0°C, фільтрували, промивали холодним гептаном і сушили у вакуумі, одержуючи 1,85г (вихід ізомеру 40,0%) монотолуолсульфонату з 97%-ною діастереомірною чистотою (за даними про площу піків при ЖХВР-аналізі).

#### Приклад 10

Одержування метансульфонату N-[3 (S)-[N,N-біс (фенілметил) аміно]-2 (R)-гідрокси-4-фенілбутил]-N-ізобутиламіну

Неочищений 3 (S)-[N,N-біс (фенілметил) аміно]-1-(2-метилпропіл) аміно-4-фенілбутан-2 (R)-ол (10,68г, що містить приблизно 6,85г (16,44 моля) 3 (S), 2 (R)-ізомеру і приблизно 1,21г (2,90 моля) 3 (S), 2 (S)-ізомеру) розчиняли в тетрагідрофурані (10,0мл). До цього розчину додавали метансульфову кислоту (1,25мл, 19,26 молей). Суміш змішували при кімнатній температурі впродовж приблизно 2 годин та концентрували при зниженому тиску. Маслянистий залишок перекристалізовували з метанолу і води при 0°C, фільтрували, промивали холодним метанолом/водою (1:4) і сушили у вакуумі, одержуючи 2,40г (вихід ізомеру 28,5%) монометансульфонату з 98%-ною діастереомірною чистотою (за даними О. площу піків при ЖХВР-аналізі).

#### Приклад 11

Одержування N-бензил-L-фенілаланінолу

##### Спосіб 1

L-фенілаланінол (89,51г, 0,592 моля) розчиняли в 375мл метанолу в атмосфері інертного газу, додавали 35,52г (0,592 моля) крижаної оцтової кислоти і 50мл метанолу, а після цього додавали розчин, що містить 62,83г (0,592 моля) бензальдегіду в 100мл метанолу. Суміш охолоджували до приблизно 15°C і приблизно впродовж 40хв додавали розчин, що містить 134,6г (2,14 моля) ціанборондрида натрію в 700мл метанолу, підтримуючи температуру між 15°C і 25°C. Суміш змішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску і розподіляли між 1л 2М розчину гідроксиду амонію і 2л простого ефіру. Ефірний шар промивали 1л 1М розчину гідроксиду амонію, двічі 500мл води, 500мл соляного розчину і сушили над сульфатом магнію впродовж 1 години. Ефірний шар фільтрували, концентрували при зниженому тиску і неочищений твердий продукт перекристалізовували з 110мл етилацетату і 1,3л гексану, одержуючи 115г (вихід 81%) N-бензил-L-фенілаланінолу у вигляді білої твердої речовини.

##### Спосіб 2

L-фенілаланінол (5г, 33 моля) і 3,59г (33,83 моля) бензальдегіду розчиняли в 55мл 3А етанолу в атмосфері інертного газу у вібраторі Парра і суміш нагрівали до 60°C впродовж 2,7 годин. Суміш охолоджували до приблизно 25°C, додавали 0,99г 5%-ної платини на вугіллі і суміш підрували при тиску водня 60фунтів/кв дюйм і 40°C впродовж 10 годин. Каталізатор відфільтровували, продукт концентрували при зниженому тиску і неочищений твердий продукт перекристалізовували з 150мл гептану, одержуючи 3,83г (вихід 48%) N-бензил-L-фенілаланінолу у вигляді білої твердої речовини.

#### Приклад 12

Одержування N-(трет-бутоксикарбоніл)-N - бензил-L-фенілаланінолу

N-бензил-L-фенілаланінол (2,9г, 12 молей) розчиняли в 3мл триетиламіну і 27мл метанолу і додавали 5,25г (24,1 моля) ди-трет-бутилдикарбонату. Суміш нагрівали до 60°C впродовж 35хв та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 150мл етилацетату і двічі промивали 10мл холодною (0-5°C) розбавленою соляною кислотою (рН від 2,5 до 3), 15мл води, 10мл соляного розчину, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт у вигляді масла очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат гексан в якості розчинника для елюювання, 12:3), одержуючи 3,98г (вихід 97%) безбарвного масла.

Приклад 13 Одержування N - (трет-бутоксикарбоніл) -N -бензил -L -фенілаланіналу

##### Спосіб 1

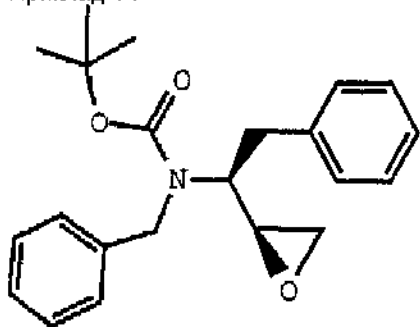
До розчину, що містить 0,32г (0,94 моля) N - (трет-бутоксикарбоніл) -N -бензил -L -фенілаланінолу в 2,8мл толуолу, додавали 2,4мг (0,015 моля) 2,2, 6,6 -тетраметил -1 -піперидинілоксиду (ТЕМПО) в якості вільного радикалу, 0,1г (0,97 моля) броміду натрію, 2,8мл етилацетату і 0,34мл води. Суміш охолоджували до 0°C і впродовж 30хв поволи додавали 4,2мл водного розчину 5% -ної побутового хлорного вапна, що містить 0,23г (3,0мл, 2,738 моля) бікарбонату натрію. Суміш змішували при 0°C впродовж 10хв. Додавали ще три порції (по 0,4мл кожна) хлорного вапна з наступним змішуванням впродовж 10хв після кожного додавання до поглинання всього вхідного продукту. Двухазний суміш давали поділитися. Водний шар двічі екстрагували 8мл толуолу. Об'єднаний органічний шар промивали 1,25мл розчину, що містить 0,075г йодиду калію, бісульфат натрію (0,125г) і воду (1,1 мл), 1,25 мл 10% -ного водного розчину тиосульфату натрію, 1,25мл фосфатного буферу з рН7 і 1,5мл соляного розчину. Органічний розчин сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, одержуючи 0,32г (вихід 100%) N - (трет-бутоксикарбоніл) -N -бензил -L -фенілаланіналу.

##### Спосіб 2

До розчину 2,38г (6,98 моля) N - (трет-бутоксикарбоніл) -N -бензил -L -фенілаланінолу в 3,8мл (27,2 моля) триетиламіну при 10°C додавали розчин 4,33г (27,2 моля) комплексу триоксид сірки/піридин в 17мл

диметилсульфоксиду Суміш нагрівали до кімнатної температури і змішували впродовж 1 години. Додавали воду (16мл) і суміш екстрагували 20мл етилацетату. Органічний шар промивали 20мл 5% -ною лимонною кислотою, 20мл води, 20мл соляного розчину, сушили над сульфатом магнію та фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, одержуючи 2,37г (вихід 100%) N - (трет-бутоксикарбоніл) -N - бензил -L -фенілаланіналю.

Приклад 14



Одержування 3 (S) - [N - (трет-бутоксикарбоніл) -N-бензиламіно] -1,2 - (S)-епокси-4-фенілбутану

Спосіб 1

Розчин, що містить 2,5г (7,37 моля) N - (трет-бутоксикарбоніл) -N - бензил -L -фенілаланіналю і 0,72мл хлоридметану в 35мл ТГФ, охолоджували до -78°C. Поволі додавали, підтримуючи температуру нижче -70°C, 4,64 мл розчину n - бутиллітія (1,6M в гексані, 7,42 моля). Суміш змішували впродовж 10хв при температурі між -70°C і -75°C. Послідовно додавали ще дві порції по 0,22мл хлоридметану і 1,4мл n - бутиллітія і після кожного додавання суміш змішували впродовж 10хв при температурі між -70°C і -75°C. Послідовно додавали ще чотири порції по 0,11мл хлоридметану і 0,7мл n - бутиллітія і після кожного додавання суміш змішували впродовж 10хв при температурі між -70°C і 75°C. Суміш нагрівали до кімнатної температури впродовж 3,5 годин. Реакцію припиняли при температурі нижче 5°C додаванням 24мл крижаної води. Двофазні шари поділяли і водний шар двічі екстрагували 30мл етилацетату. Об'єднані органічні шари тричі промивали 10 мл води, після цього 10мл соляного розчину, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, одержуючи 2,8г неочищеного масла жовтого кольору. Це неочищене масло (вихід >100%) є сумішшю діастереомерних епоксидів N, αS -біс (фенілметил) -N - (трет-бутоксикарбоніл) -2S -оксиранметанаміну і N, αS -біс (фенілметил) -N - (трет-бутоксикарбоніл) -2R -оксиранметанаміну. Неочищену суміш використовували безпосередньо на наступній стадії без очищування.

Спосіб 2

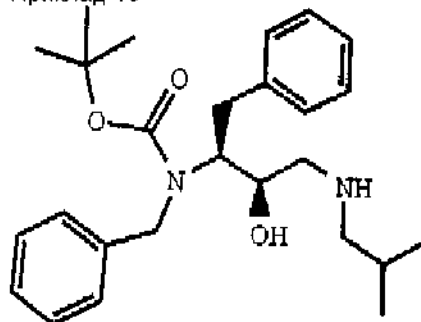
До суспензії, що містить 2,92г (13,28 моля) йодиду триметилсульфоксонію в 45мл ацетонітрилу, додавали 1,49г (13,28 моля) трет-бутоксиду калію. Додавали розчин, що містить 3,0г (8,85 моля) N - (трет-бутоксикарбоніл) -N - бензил -L -фенілаланіналю в 18мл ацетонітрилу, і суміш змішували при кімнатній температурі впродовж 1

години. Суміш розбавляли 150мл води і екстрагували двічі 200мл етилацетату. Органічні шари об'єднували і промивали 100мл води, 50мл соляного розчину, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, одержуючи 3,0г неочищеного масла жовтого кольору. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат гексан як розчинник для елюювання, 18), одержуючи 1,02г (вихід 32,7%) суміш двох діастереомерів N, αS -біс (фенілметил) -N - (трет-бутоксикарбоніл) -2S -оксиранметанаміну і N, αS -біс (фенілметил) -N - (трет-бутоксикарбоніл) -2R -оксиранметанаміну.

Спосіб 3

До суспензії, що містить 0,90г (4,42 моля) йодиду триметилсульфоксонію в 18мл ацетонітрилу, додавали 0,495г (4,42 моля) трет-бутоксиду калію. Додавали розчин, що містить 1,0г (2,95 моля) N - (трет-бутоксикарбоніл) -N - бензил -L -фенілаланіналю в 7мл ацетонітрилу, і суміш змішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Суміш розбавляли 80мл води і екстрагували двічі 80мл етилацетату. Органічні шари об'єднували і промивали 100мл води, 30мл соляного розчину, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, одержуючи 1,04г неочищеного масла жовтого кольору. Неочищений продукт буй сумішшю двох діастереомерів N, αS -біс (фенілметил) -N - (трет-бутоксикарбоніл) -2S -оксиранметанаміну і N, αS -біс (фенілметил) -N - (трет-бутоксикарбоніл) -2R -оксиранметанаміну.

Приклад 15

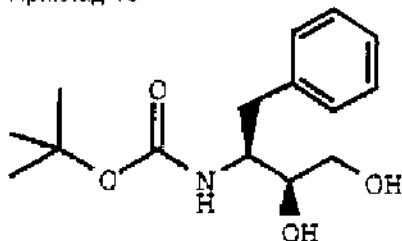


Одержування 3S - [N - (трет-бутоксикарбоніл) -N - (фенілметил) аміно] -1 - (2 -метилпропіл) аміно -4 -фенілбутан -2R -олу

До розчину, що містить 500мг (1,42 моля) неочищеного епоксиду (суміш двох діастереомерів N, αS -біс (фенілметил) -N - (трет-бутоксикарбоніл) -2S -оксиранметанаміну і N, αS -біс (фенілметил) -N - (трет-бутоксикарбоніл) -2R -оксиранметанаміну) в 0,98мл ізопропанолу, додавали 0,71 мл (7,14 моля) ізобутиламіну. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 85 -90°C впродовж 1,5 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску і продукт у вигляді масла очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (хлороформ метанол в якості розчинника для елюювання, 100/6), одержуючи 330мг 3S - [N - (трет-бутоксикарбоніл) -N - (фенілметил) аміно] -1 - (2 -метилпропіл) аміно -4 -фенілбутан -2R -олу у вигляді безбарвного масла (вихід 54,5%). Також виділяли 3S - [N -

(трет-бутоксикарбоніл) -N - (фенілметил) аміно -1 - (2 - метилпропіл) аміно -4 - фенілбутан -2S -ол  
Копи в якості вхідного матеріалу використали очищений N, αS -біс (фенілметил) -N - (трет-бутоксикарбоніл) -2S -оксиранметанамін, то після очищення за допомогою хроматографії виділяли 3S -[N - (трет-бутоксикарбоніл)-N - (фенілметил) аміно]-1 - (2-метилпропіл) аміно -4 -фенілбутан -2R -ол з виходом 86%

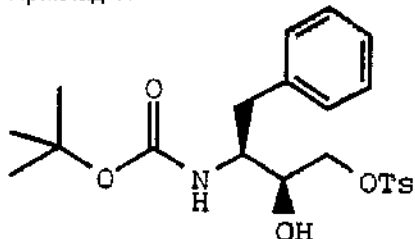
Приклад 16



Одержування 3S - (N - трет-бутоксикарбоніл) аміно -4 -фенілбутан -1, 2R -діолу

До розчину, що містить 1г (3,39 моля) 2S - (N - трет-бутоксикарбоніл) аміно -1S -гідрокси -3 - фенілбутанової кислоти (фірмою, що поставляється Nippon Kayaku, Японія) в 50мл ТГФ, при 0°C додавали 50мл комплексу боран -тгф (рідинний, 1,0М в ТГФ), підтримуючи температуру нижче 5°C Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і змішували впродовж 16 годин. Суміш охолоджували до 0°C і поволи додавали 20мл води для розкладу надлишка BH<sub>3</sub> і припинення утворення продукту в суміші, підтримуючи температуру нижче 12°C Після припинення реакції суміш змішували впродовж 20хв та концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш тричі екстрагували 60мл етилацетату. Органічні шари об'єднували і промивали 20мл води, 25мл насиченого розчину хлориду натрію та концентрували при зниженому тиску, одержуючи 1,1г неочищеного масла. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (хлороформ метанол в якості розчинника для елюювання, 10/6), одержуючи 900мг (вихід 94,4%) 3S - (N - трет-бутоксикарбоніл) аміно -4 -фенілбутан -1, 2R -діолу у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 17

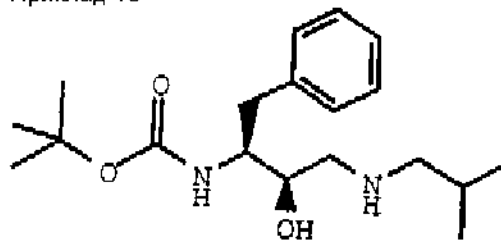


Одержування 3S - (N - трет-бутоксикарбоніл) аміно -2R -гідрокси -4 -фенілбут -1 - ілтолуолсульфонату

До розчину, що містить 744,8мг (2,65 моля) 3S - (N - трет-бутоксикарбоніл) аміно -4 -фенілбутан -1, 2R -діолу в 13мл піридину, при 0°C у вигляді однієї порції додавали 914мг толуолсульфонілхлориду. Суміш змішували при температурі від 0°C до 5°C впродовж 5 годин. До реакційної суміші додавали суміш, що містить 6,5мл етилацетату і 15мл 5% -ного водного

розчину бікарбонату натрію, і змішували впродовж 5хв. Реакційну суміш тричі екстрагували 50мл етилацетату. Органічні шари об'єднували і промивали 15мл води, 10мл насиченого розчину хлориду натрію та концентрували при зниженому тиску, одержуючи приблизно 1,1г щільної твердої речовини жовтого кольору. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (етилацетат гексан як розчинник для елюювання, 1/3), одержуючи 850мл (вихід 74%) 3S - (N - трет-бутоксикарбоніл) аміно -2R -гідрокси -4 -фенілбут -1 -ілтолуолсульфонату у вигляді білої твердої речовини.

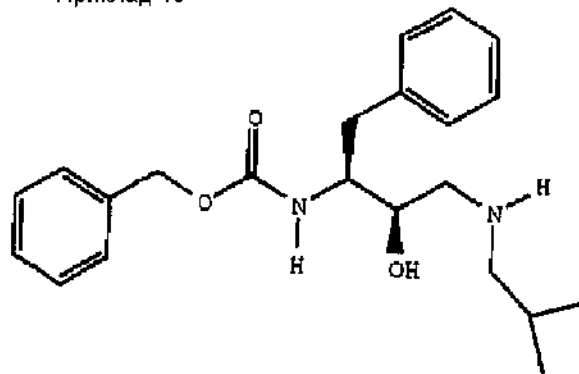
Приклад 18



Одержування 3S - [N - (трет-бутоксикарбоніл) аміно]-1 - (2 - метилпропіл) аміно -4 -фенілбутан -2R -олу

До розчину, що містить 90мг (0,207 моля) 3S - (N - трет-бутоксикарбоніл) аміно -2R -гідрокси -4 -фенілбут -1 -ілтолуолсульфонату в 0,143мл ізопропанолу і 0,5мл толуолу, додавали 0,103мл (1,034 моля) ізобутиламіну. Суміш нагрівали до 80 -85°C і змішували впродовж 1,5 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску при 40 -50°C і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (хлороформ метанол як розчинник для елюювання, 10/1), одержуючи 54,9мл (вихід 76,8%) 3S - [N - (трет-бутоксикарбоніл) аміно] 1 - (2 -метилпропіл) аміно -4 -фенілбутан -2R -олу у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 19



Одержування N - [3 (S) - бензілоксикарбоніламіно -2 (R) -гідрокси -4 -фенілбутил] -N -ізобутиламіну

Розділ А

До розчину, що містить 75,0г (0,226 моля) хлорметилкетону N -бензілоксикарбоніл -L -фенілаланіну в суміші з 807мл метанолу і 807мл тетрагидрофурану, при -2°C впродовж 100хв додавали 13,17г (0,348 моля, 1,54екв.) твердого борогідриду натрію. Розчинники вилучали при зниженому тиску при 40°C і залишок розчиняли в етилацетаті (приблизно 1л). Розчин промивали послідовно 1М бісульфатом калію, насиченим



розчином бікарбонату натрію і після цього насиченим розчином хлориду натрію. Після сушки над безводним сульфатом магнію і фільтрації розчин прогоняли при зниженому тиску до масла, що утворилося додавали гексан (приблизно 1л) і суміш нагрівали при змішуванні до 60°C. Після охолодження до кімнатної температури збирали твердий продукт і промивали 2л гексану. Твердий продукт, що утворився, перекристалізовували з гарячого етилацетату і гексану, одержуючи 32,3г (вихід 43%) N-бензилоксикарбоніл-3 (S)-аміно-1-хлор-4-феніл-2 (S)-бутанолу,  $t_{пл}$ , 150-151°C і  $M+Li^+=340$ .

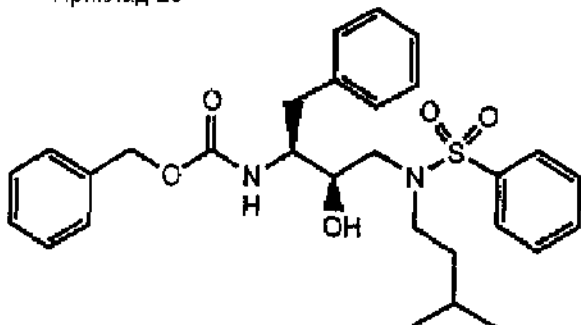
#### Розділ Б

До розчину, що містить 6,52г (0,116 моля, 1,2екв) гідроксиду калію в 968мл абсолютного етанолу, при кімнатній температурі додавали 32,3г (0,097 моля) N-Cbz-3 (S)-аміно-1-хлор-4-феніл-2 (S)-бутанолу. Після змішування впродовж 15хв розчинник випучали при зниженому тиску і твердий продукт розчиняли в метиленхлориді. Після промивки водою, сушки над сульфатом магнію, фільтрації і упарювання одержували 27,9г білої твердої речовини. Після перекристалізації з гарячого етилацетату і гексану одержували 22,3г (вихід 77%) N-бензилоксикарбоніл-3 (S)-аміно-1,2 (S)-епокси-4-фенілбутану,  $t_{пл}$  102-103°C і  $MH^+=298$ .

#### Розділ В

Розчин N-бензилоксикарбоніл-3 (S)-аміно-1,2 (S)-епокси-4-фенілбутану (1,00г, 3,36 моля) і ізобутиламіну (4,90г, 67,2 моля, 20екв) в 10мл ізопропілового спирту нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1,5 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і після цього зливали при змішуванні в 100мл гексану, після чого продукт кристалізувався з розчину, продукт виділяли фільтрацією і сушили на повітрі, одержуючи 1,18г (вихід 95%) N-[[3 (S)-фенілметилкарбамоїл]аміно-2 (R)-гідрокси-4-фенілбутил]-N-[(2-метилпропіл)]аміну,  $C_{22}H_{30}N_2O_3$ ,  $t_{пл}$  108,0-109,5°C,  $MH^+ m/z=371$ .

#### Приклад 20

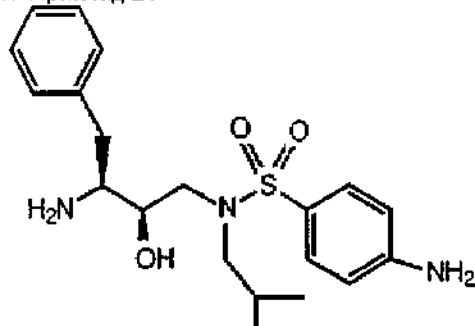


Одержування феніл метил [2R-гідрокси-3-[(3-метилбутил) (фенілсульфоніл) аміно]-1S-(фенілметил) пропіл] карбамату

Взаємодією N-3 (S)-бензилоксикарбоніламіно-2 (R)-гідрокси-4-фенілбутил]-N-ізоаміламіну (1,47г, 3,8 моля), триетиламіну (528мкл, 3,8 моля) і бензилсульфонілхлориду (483мкл, 3,8 моля) одержували фенілметил [2R-гідрокси-3-[(3-метилбутил) (фенілсульфоніл) аміно]-1S-

(фенілметил) пропіл] карбамат. Після хроматографії на силікагелі, елююючи хлороформом, що містять 1% етанолу, одержували чистий продукт. Аналіз розраховано для  $C_{29}H_{38}N_2O_5$ : S C 66,39, H 6,92, N 5,34, виявлено C 66,37, H 6,93, N 5,26.

#### 47 Приклад 21



Одержування 2R-гідрокси-3-[[[4-амінофеніл]сульфоніл] (2-метилпропіл) аміно]-1S-(фенілметил) пропіламіну

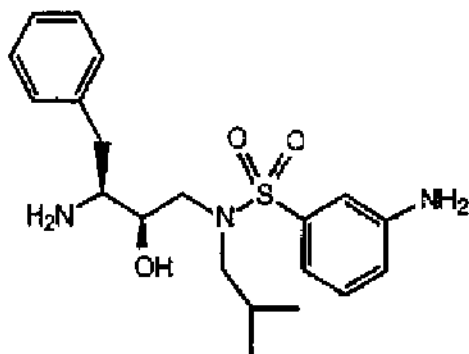
Розділ А Одержування фенілметилового ефіру 2R-гідрокси-3-[[[4-нітрофеніл]сульфоніл] (2-метилпропіл) аміно]-1S-(фенілметил) пропілкарбамінової кислоти

До розчину, що містить 4,0г (10,8 моля) N-3 (S)-бензилоксикарбоніламіно-2 (R)-гідрокси-4-феніл]-N-ізобутиламіну в 50мл безводного метиленхлориду, додавали 4,5мл (3,27г, 32,4 моля) триетиламіну. Розчин охолоджували до 0°C і додавали 2,63г (11,9 моля) 4-нітробензолсульфонілхлориду, змішували впродовж 30хв при 0°C, а після цього впродовж 1 години при кімнатній температурі. Додавали етилацетат, промивали 5%-ною лимонною кислотою, насиченим бікарбонатом натрію, соляним розчином, сушили і концентрували, одержуючи 5,9г неочищеного продукту. Цей продукт перекристалізовували з етилацетату/гексану, одержуючи 4,7 г чистого фенілметилового ефіру 2R-гідрокси-3-[[[4-нітрофеніл]сульфоніл] (2-метилпропіл) аміно]-1S-(фенілметил) пропілкарбамінової кислоти,  $m/e=556$  (M+H).

Розділ Б Одержування 2R-гідрокси-3-[[[4-амінофеніл]сульфоніл] (2-метилпропіл) аміно]-1S-(фенілметил) пропіламіну

Розчин, що містить 3,0г (5,4 моля) фенілметилового ефіру 2R-гідрокси-3-[[[4-нітрофеніл]сульфоніл] (2-метилпропіл) аміно]-1S-(фенілметил) пропілкарбамінової кислоти в 20мл етилацетату, гідрували впродовж 3,5 годин з використанням в якості каталізатору 1,5г 10%-ного паладію на вугіллі при надлишковому тиску водня 35фунтів/кв дюйм. Каталізатор випучали фільтрацією і розчин концентрували, одержуючи 2,05г необхідного 2R-гідрокси-3-[[[4-амінофеніл]сульфоніл] (2-метилпропіл) аміно]-1S-(фенілметил) пропіламіну,  $m/e=392$  (M+H).

#### Приклад 22



Одержування 2R -гідрокси -3 - [[(3 - амінофеніл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] - 1S - (фенілметил) пропіламіну

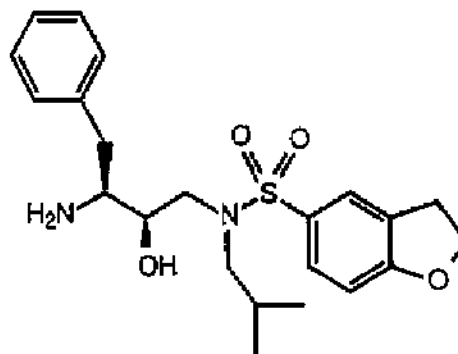
Розділ А Одержування фенілметилового ефіру 2R -гідрокси -3 - [[(3 -нітрофеніл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбамінової кислоти

До розчину, що містить 1,1г (3,0 моля) N - [3 (S) -бензилоксикарбоніламіно -2 (R) -гідрокси -4 - феніл] -N -ізобутиламіну в 15мл безводного метиленхлориду, додавали 1,3мл (0,94г, 9,3 моля) триетиламіну. Розчин охолоджували до 0°C і додавали 0,67г (3,0 моля) 3 - нитробензолсульфонілхлориду, змішували впродовж 30хв при 0°C, а після цього впродовж 1 години при кімнатній температурі. Додавали етилацетат, промивали 5% -ною лимонною кислотою насиченим бікарбонатом натрію, соляним розчином, сушили і концентрували, одержуючи 1,74г неочищеного продукту. Цей продукт перекристалізовували з етилацетату/гексану, одержуючи 1,40г чистого фенілметилового ефіру 2R -гідрокси -3 - [[(3 - нитрофеніл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбамінової кислоти, m/e=562 (M+Li).

Розділ Б Одержування 2R -гідрокси -3 - [[(3 - амінофеніл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] - 1S - (фенілметил) пропіламіну

Розчин, що містить 1,33г (2,5 моля) фенілметилового ефіру 2R -гідрокси -3 - [[(3 - нитрофеніл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] - 1S - (фенілметил) пропілкарбамінової кислоти в 40мл суміші метанол тетрагідрофуран (1:1), гідрували впродовж 1,5 годин з використанням в якості каталізатору 0,70г 10% -ного паладію на вугіллі при надлишковому тиску водня 40фунтів/кв дюйм. Каталізатор вилучали фільтрацією і розчин концентрували, одержуючи 0,87г необхідного 2R -гідрокси -3 - [[(3 -амінофеніл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіламіну.

Приклад 23



Одержування 2R -гідрокси -3 - [[(2,3 - дигідробензофуран -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіламіну

Розділ А Одержування 5 - (2,3 - дигідробензофураніл) сульфонілхлориду

До розчину, що містить 3,35г безводного N, N - диметилформаміду, при 0°C в атмосфері азоту додавали 6,18г сульфурилхлориду, після чого утворювався твердий продукт. Після змішування впродовж 15хв додавали 4,69г 2,3 - дигідробензофурану і суміш витримували при 100°C впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, зливали на крижану воду, екстрагували метиленхлоридом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували неочищений продукт. Цей продукт перекристалізовували з етилацетату, одержуючи 2,45г 5 - (2,3 -дигідробензофураніл) сульфонілхлориду.

Розділ Б Одержування фенілметилового ефіру 2R -гідрокси -3 - [[(2,3 -дигідробензофуран -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбамінової кислоти

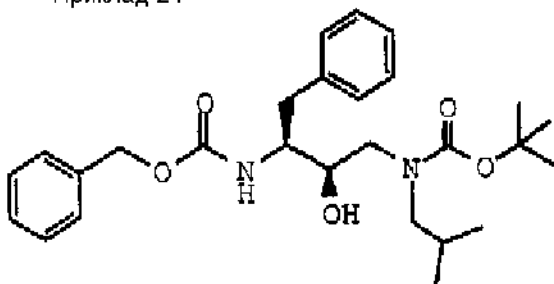
До розчину, що містить 1,11г (3,0 моля) N - [3 (S) -бензилоксикарбоніламіно -2R -гідрокси -4 - феніл] -N -ізобутиламіну в 20мл безводного метиленхлориду, додавали 1,3мл (0,94г, 9,3 моля) триетиламіну. Розчин охолоджували до 0°C і додавали 0,66г 5 - (2,3 -дигідробензофураніл) сульфонілхлориду, змішували впродовж 15хв при 0°C, а після цього впродовж 2 годин при кімнатній температурі. Додавали етилацетат, промивали 5% -ною лимонною кислотою, насиченим бікарбонатом натрію, соляним розчином, сушили і концентрували, одержуючи 1,62г неочищеного продукту. Цей продукт перекристалізовували з диетилового ефіру, одержуючи 1,17г чистого фенілметилового ефіру 2R -гідрокси -3 - [[(2,3 - дигідробензофуран -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбамінової кислоти.

Розділ В Одержування 2R -гідрокси -3 - [[(2,3 - дигідробензофуран -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіламіну

Розчин, що містить 2,86г фенілметилового ефіру 2R -гідрокси -3 - [[(2,3 -дигідробензофуран -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбамінової кислоти в 30мл тетрагідрофурану, гідрували впродовж 16 годин з використанням 0,99г 10% -ного паладію на вугіллі при надлишковому тиску водня 50фунтів/кв дюйм. Каталізатор вилучали фільтрацією і фільтрат

концентрували, одержуючи 1,99г необхідного 2R - гідрокси -3 - [[2,3 -дигідробензофуран -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіламіну

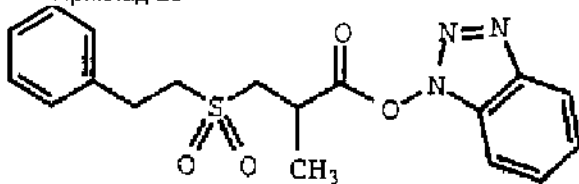
Приклад 24



Одержування N -[(1-1-диметилетокси карбоніл)-N - [2-метилпропіл]-3S -[N1 - (фенілметоксикарбоніл) аміно] -2R -гідрокси -4 - фенілбутиламіну

До розчину, що містить 7,51г (20,3 моля) N - [3S - [(фенілметоксикарбоніл) аміно] -2R -гідрокси -4 -фенілбутил] -2 -метилпропіламіну в 67мл безводного тетрагідрофурану додавали 2,25г (22,3 моля) триетиламіну. Після охолодження до 0°C додавали 4,4г (20,3 моля) ди -трет-бутилдикарбонату. Змішування прожували при кімнатній температурі впродовж 21 годин. Летючі компоненти вилучали у вакуумі, додавали етилацетат, після цього промивали 5% -ною лимонною кислотою, насиченим бікарбонатом натрію, соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи 9,6г неочищеного продукту. Після хроматографії на силікагелі з використанням суміші 30% етилацетату/гексану одержували 8,2г чистого N - [[3S - (фенілметилкарбамоіл) аміно]-2R-гідрокси-4-феніл]-1 -[(2 -метилпропіл) аміно -2 - (1,1 -диметилетоксип) карбоніл] бутану, мас -спектр  $m/e=477 (M+Li)$

Приклад 25



Одержування N -гідроксibenзотриазолового ефіру 2 -метил -3 - [(2 -фенілетил) сульфоніл] пропіонової кислоти

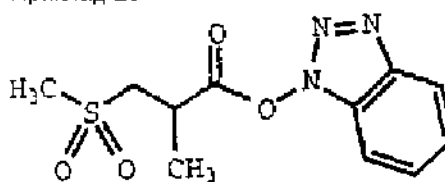
Розділ А Розчин, що містить метилметакрилат (7,25г, 72,5 моля) і фенетилмеркаптан (10,0г, 72,5 моля) в 100мл метанолу, охолоджували в крижаній бані і обробляли метоксидом натрію (100мг, 1,85 моля). Розчин змішували в атмосфері азоту впродовж 3 годин і після цього концентрували у вакуумі, одержуючи масло, що розчиняли в простому ефірі і промивали 1н, водним бісульфатом калію, насиченим водним хлоридом натрію, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи 16,83г (97,5%) метил -2 - (R, S) -метил -4 -тіа -6 -фенілгексаноата у вигляді масла. Значення  $R_f=0,41$  при аналізі за допомогою ТСХ на  $SiO_2$  при елююванні гексаном етилацетатом (20/1, за об'ємом). В альтернативному варіанті

замість метилметакрилату можна використати метил -3 -бром -2 -метилпропіонат

Розділ Б Розчин метил -2 - (R, S) -метил -4 -тіа -6 -фенілгексаноата (4,00г, 16,8 моля) в 100мл дихлорметану змішували при кімнатній температурі і обробляли порціями впродовж приблизно 40хв мета -хлорпероксибензойною кислотою (7,38г, 39,2 моля). Розчин змішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, а після цього фільтрували і фільтрат промивали насиченим водним бікарбонатом натрію, 1н гідроксидом натрію, насиченим водним хлоридом натрію, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи 4,50г (99%) необхідного сульфону. Неочищений сульфону розчиняли в 100 мл тетрагідрофурану і обробляли розчином гідроксиду літію (1,04г, 24,5 моля) в 40мл води. Розчин змішували при кімнатній температурі впродовж 2хв і після цього концентрували у вакуумі. Після цього залишок підкислювали 1н водним, бісульфатом калію до  $pH=1$ , після чого тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний етилацетатний розчин промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи білу тверду речовину. Тверду речовину розчиняли в киплячому етилацетаті/гексані і давали вистоятися без змішування, після чого утворювалися білі голчасті кристали, що виділялися фільтрацією і сушили на повітрі, одержуючи 3,38 г (79%) 2 - (R, S) -метил -3 - β -фенетилсульфоніл) пропіонової кислоти,  $t_{пл} 91-93^{\circ}C$

Розділ В Розчин, що містить 2 - (R, S) -метил -3 - (β -фенетилсульфоніл) пропіоновою кислотою (166,1мг, 0,65 моля), N -гідроксibenзотриазол (ГОБТ) (146,9мг, 0,97 моля) і гідрохлорид 1 - (3 -диметиламінопропіл) -3 -етилкарбодіміда (ЕДК) (145,8мг, 0,75 моля) в 4мл безводного диметилформаміду (ДМФ), охолоджували до 0°C і змішували в атмосфері азоту впродовж 0,5 годин. Після цього цей розчин обробляли необхідною амінозахисною групою або проміжним продуктом у вигляді ізостеру сульфонамідів і змішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Розчин випаровували в 30мл 60% -ного насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Після цього водний розчин зливали з органічного залишку. Органічний залишок розчиняли в дихлорметані і промивали 10% -ною водною лимонною кислотою, соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Може бути використана швидка хроматографія суміші на силікагелі з елююванням гексаном етилацетатом (1/1), що дозволяє поділити діастереомери

Приклад 26



Одержування N -гідроксibenзотриазолового ефіру 2 -метил -3 - (метилсульфоніл) пропіонової кислоти

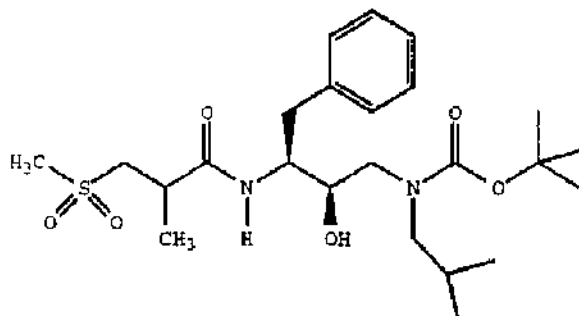
Розділ А Розчин метил -2 - (бромметил) акрилату (26,4г, 0,148 моля) в 100мл метанолу обробляли за порціям метансульфіном натрію (15,1г, 0,148 моля) впродовж 10хв при кімнатній температурі. Після цього розчин змішували при кімнатній температурі впродовж 1,25 годин і розчин концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у воді і 4 рази екстрагували етилацетатом. Об'єднаний етилацетатний розчин промивали насиченим хлоридом натрію, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи 20,7 г білої твердої речовини, що розчиняли в киплячому ацетоні/метил -трет-бутиловому ефірі і давали вистоятися без змішування, після чого утворювалися кристали чистого метил -2 - (метилсульфонілметил) акрилату (18,0г, 68%)  $t_{пл}$  65-68°C

Розділ Б Розчин метил -2 - (метилсульфонілметил) акрилату (970мг, 5,44 моля) в 15мл тетрагідрофурану обробляли розчином гідроксиду літія (270мг, 6,4 моля) в 7мл води. Розчин змішували при кімнатній температурі впродовж 5хв і після цього підкислювали 1н водним бісульфатом кацію до pH=15 розчин тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний етилацетатний розчин сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи 793мг (89%) 2 - (метилсульфонілметил) акрилової кислоти,  $t_{пл}$  147-149°C

Розділ В Розчин 2 - (метилсульфонілметил) акрилової кислоти (700мг, 4,26 моля) в 20мл метанолу завантажували в атмосфері азоту в судину Фішера -портера разом з 10% -ним пападієм на вугіллі як каталізатор. Реакційну судину закривали і продували п'ять раз азотом, а після цього п'ять раз воднем. Надлишковий тиск підтримували впродовж 16 годин на рівні 50фунтів/кв дюйм, а після цього водень замінювали на азот і розчин фільтрували через подушку з целюли для вилучення каталізатору і фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи 682мг (96%) 2 - (R, S) -метил -3 - (метилсульфоніл) пропіонової кислоти

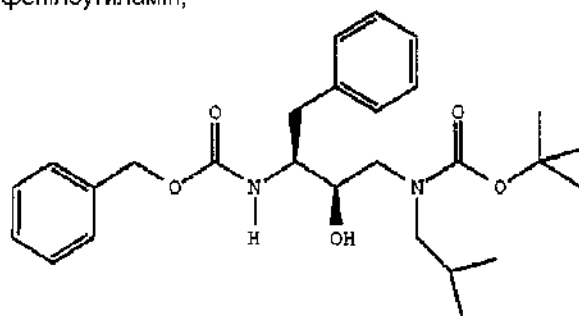
Розділ Г Розчин, що містить 2 - (R, S) -метил -3 - (метилсульфоніл) пропіонову кислоту (263,5мг, 1,585 моля), N -гідроксибензотріазол (ГОБТ) (322,2мг, 2,13 моля) і гідрохлорид 1 - (3 - диметиламінопропіл) -3 -етилкарбодіміду (ЕДК) (339,1мг, 1,74 моля) в 4 мл безводного диметилформаміду (ДМФ), охолоджували до 0°C і змішували в атмосфері азоту впродовж 0,5 години. Після цього цей розчин обробляли необхідною амінозахисною групою або проміжним продуктом у вигляді ізостеру сульфонамідів і змішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Розчин виливали в 60мл 60% -ного насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Після цього водний розчин зливали з органічного залишку. Органічний залишок розчиняли в дихлорметані і промивали 10% -ною водною лимонною кислотою, соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи необхідний продукт

Приклад 26А

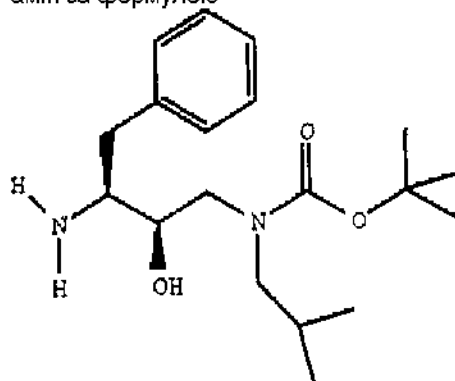


Одержування N - [2R -гідрокси -3 - [(1,1 - диметилетокси) карбоніл] (2 -метилпропіл) аміно] 1S - (фенілметил) пропіл-3S - [2-R S-метил-3 - (метилсульфоніл)] пропанаміду

Розділ А Отриманий в прикладі 24 N - [(1,1 - диметилетокси) карбоніл] -N - [2 -метилпропіл] -3S - [N<sup>1</sup> - (фенілметоксикарбоніл) аміно] -2R -гідрокси -4 -фенілбутиламін,

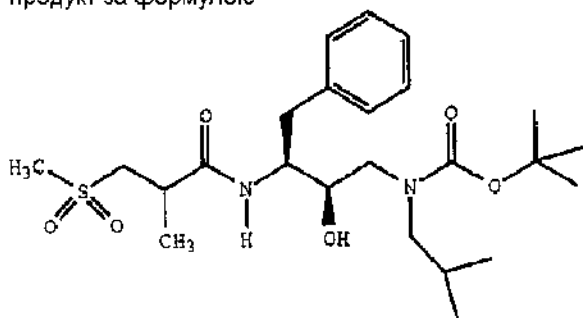


Розчинений в етанолі, підрували при тиску водня 45фунтів/кв дюйм в присутності 5% -ного Pd/C в якості каталізатору, одержуючи N - [(1,1 - диметилетокси) карбоніл] -N - [2 -метилпропіл] -3S - [N<sup>1</sup> -аміно] -2R -гідрокси -4 -фенілбутиламін. Відповідно до стандартних способів фільтрації каталізатору (5% -ний Pd/C) і після випарювання розчинника фільтрату при зниженому тиску з використанням роторного випарника одержували амін за формулою

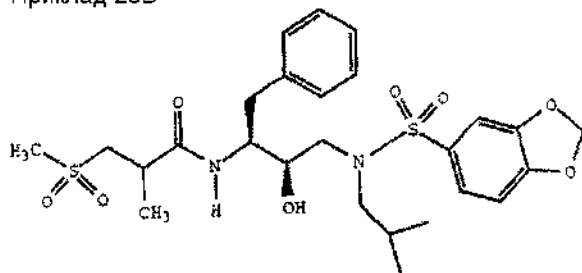


Розділ Б Амін, отриманий в розділі А, піддавали взаємодії в ДМФ з N - гідроксибензотріазоловим ефіром 2 -метил -3 - (метилсульфоніл) пропіонової кислоти, отриманим в прикладі 26, при або приблизно при кімнатній температурі. Розчин промивали розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Етилацетатний екстракт промивали розчином лимонної кислоти, соляним розчином і сушили над сульфатом натрію. Осушувач відфільтровували та органічний розчинник вилучали, одержуючи

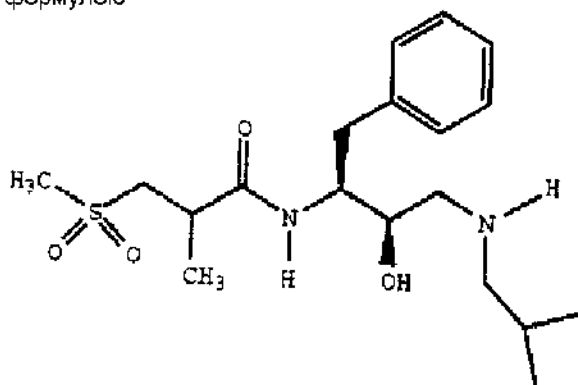
продукт за формулою



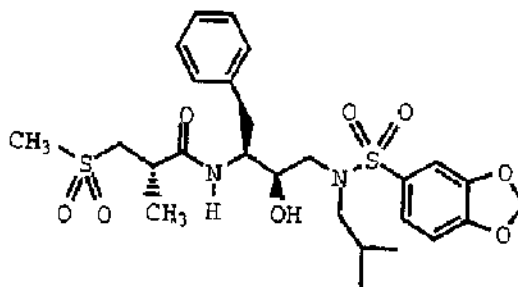
Приклад 26Б



Одержування N - [2R -гідрокси -3 - [(2 - метилпропіл) [(1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] -3S - [2 -R, S - метил -3 - (метилсульфоніл)] пропанаміду N - [2R -гідрокси-3 - [(1,1 -диметилетокси) карбоніл] (2- метилпропіл) аміно]-1S -(фенілметил) пропіл] -3S - [2 -R, S -метил -3 - (метилсульфоніл)] пропанамід (приклад 26А) розчиняли в діоксані/HCl і суміш змішували впродовж приблизно 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник випучали і залишок сушили у вакуумі, одержуючи амін за формулою



Залишок змішували в етилацетаті, додавали 1,3 -бензодіоксол -5 -ілсульфонілхлорид, а після цього триетиламін, і суміш змішували приблизно при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали насиченим бікарбонатом натрію та соляним розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували, одержуючи необхідний продукт. При необхідності додаткового очищення (або розподілу ізомерів (наприклад, див. нижче) залишок хроматографували



Приклад 27

Одержування сульфонових інгібиторів з L - (+) -S -ацетил - (3 -меркаптоізомаляної кислоти

Розділ А До круглодонної колби завантажували необхідні амінозахисні сполуки або проміжний продукт, який був ізостером сульфонамиду (2,575 моля), і піддавали поєднанню з L - (+) -S -ацетил - Р -меркаптомаляною кислотою в присутності гідрохлориду 1 - (3 -диметиламінопропіл) -3 - етилкарбодиміду (ЕДК) (339,1 мг, 1,74 моля) в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і давали змішуватись при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Розчин концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті, промивали 1н  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , соляним розчином, сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи масло, що може бути очищене за допомогою радіальної хроматографії на  $\text{SiO}_2$  при елююванні етилацетатом з отриманням чистого продукту

Розділ Б Розчин продукту, отриманого в розділі А ((0,85 моля), в 10 мл метанолу обробляли безводним аміаком впродовж приблизно 1хв при  $0^\circ\text{C}$ . Розчин змішували при цій температурі впродовж 16 годин і після цього концентрували у вакуумі, одержуючи необхідний продукт, що може використовуватись безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення

Розділ В Розчин продукту, отриманого в розділі Б ((0,841 моля), в 10 мл безводного толуолу в атмосфері азоту швидко послідовно обробляли 1,8 -діазабіцикло [5,4,0] ундек -7 -еном (ДБУ) (128,1 мг, 0,841 моля) і йодметаном (119,0 мг, 0,841 моля). Після витримання впродовж 0,5 годин при кімнатній температурі реакційну суміш розчинювали етилацетатом, промивали 1н  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , соляним розчином, сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували у вакуумі, одержуючи необхідний продукт, що може бути використаний безпосередньо на наступній стадії

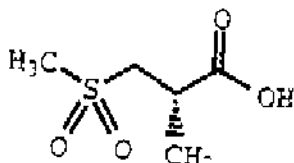
Розділ Г Розчин продукту, отриманого в розділі В ((0,73 моля), і перборату натрію (500 мг, 3,25 моля) в 30 мл крижаної оцтової кислоти нагрівали до  $55^\circ\text{C}$  впродовж 16 годин. Розчин концентрували у вакуумі і після цього залишок розчиняли в етилацетаті, промивали водою, насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , соляним розчином, сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували, одержуючи необхідний продукт

Загальна методика поєднання сульфонільних сполук з сульфонамідами

Суміш, що містить сульфонілалканолільні сполуки (приблизно 1 моля), N - гідроксibenзотріазол (1,5 моля) і гідрохлорид 1 - (3

-диметиламінопропіл) -3 -етилкарбодіміда (ЕДК) (1,2 моля), розчиняли в придатному розчинникові, такому, як ДМФ, і давали прореагувати впродовж приблизно 30хв при 0°C. Необхідні амінозахисні сполуки або проміжний продукт, який є ізостером сульфонамідів (1,05 моля), розчиняли в ДМФ, додавали до вищезазначеної суміші і змішували при кімнатній температурі впродовж періоду, достатнього для завершення реакції. Після цього розчин зливали на насичений водний розчин  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували, наприклад, етилацетатом. Екстракти промивали, сушили, фільтрували і концентрували. Продукт, що утворився після цього кристалізували з придатного розчинника або суміші розчинників, таких, як гексан і етилацетат, з отриманням кінцевого продукту.

Приклад 28



Одержування 2 (S) -метил -3 - (метилсульфоніл) пропіонової кислоти

Розділ А Розчин, що містить 10г трет-бутилового ефіру D - (-) -S -бензоіл -[3 - меркаптоізомасляної кислоти в 20мл метанолу, барботували газоподібним аміаком при 0°C. Після цього реакційній суміші давали нагрітись до кімнатної температури, змішували впродовж ночі та концентрували при зниженому тиску. Утворену суміш твердого продукту (бензамід) і рідини фільтрували, одержуючи 5,21г масла, яке після цього. Продукт був ідентифікований як трет-бутиловий ефір 2 (S) -метил -3 - меркаптопропіонової кислоти.

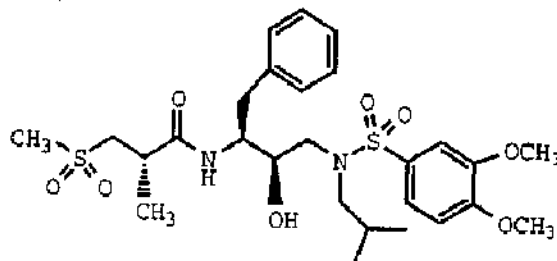
Розділ Б До розчину, що містить 5,21г трет-бутилового ефіру 2 (S) -метил -3 - меркаптопропіонової кислоти в 75мл толуолу, при 0°C додавали 4,50г 1,8 -діазабіцикло [5,4,0] ундек - 7 -єну і 1,94мл метилйодиду. Після змішування при кімнатній температурі впродовж 2,5 годин вилучали летючі компоненти, додавали етилацетат, промивали розбавленою соляною кислотою, водою, соляним розчином, сушили і концентрували, одержуючи 2,82г світлого масла, що ідентифікувалось як трет-бутиловий ефір 2 (S) -метил -3 - (іометил) пропіонової кислоти.

Розділ В До розчину, що містить 2,82г трет-бутилового ефіру 2 (S) -метил -3 - (іометил) пропіонової кислоти в 50мл оцтової кислоти, додавали 5,58г пербората натрію і суміш нагрівали до 55°C впродовж 17 годин. Реакційну суміш зливали на воду, екстрагували метилеңхлоридом, промивали водним бікарбонатом натрію, сушили і концентрували, одержуючи 2,68г трет-бутилового ефіру 2 (S) -метил -3 - (метилсульфоніл) пропіонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

Розділ Г До 2,68г трет-бутилового ефіру 2 (S) -метил -3 - (метилсульфоніл) пропіонової кислоти додавали 20мл 4н Соляної кислоти/діоксану і суміш змішували при кімнатній температурі впродовж 19 годин. Розчинник вилучали при

зниженому тиску, одержуючи 2,18г неочищеного продукту, що перекристалізовували з етилацетату/гексану, одержуючи 1,44г 2 (S) -метил -3 - (метилсульфоніл) пропіонової кислоти, вигляді кристалів білого кольору.

Приклад 29



Одержування [1S - [1R\* (R\*) 2S\*]] -N - [2R- гідрокси-3 - Г(2 -метилпропіл) [(3 4 - диметоксибенілсульфоніл) аміно] -1 - (фенілметил) пропіл] -2 -метил -3 - (метилсульфоніл) пропанамід

Розділ А Розчин, що містить N - бензілоксикарбоніл -3 (S) -аміно -1,2 - (S) -епокси - 4 -фенілбутан (50,0г, 0,188 моля) і ізобутиламін (246г, 3,24 моля, 20екв) в 650мл ізопропілового спирту, кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 1,25 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і після цього виливали при змішуванні в 1л гексану, при цьому продукт кристалізувався з розчину. Продукт виділяли фільтрацією і сушили на повітрі, одержуючи 57,56г (92%) N - [3 (S) - бензілоксикарбоніламіно -2 (R) -гідрокси -4 - феніл] -N -ізобутиламіну,  $t_{пл}$  108,0-109,5°C,  $MH^+m/z=371$ .

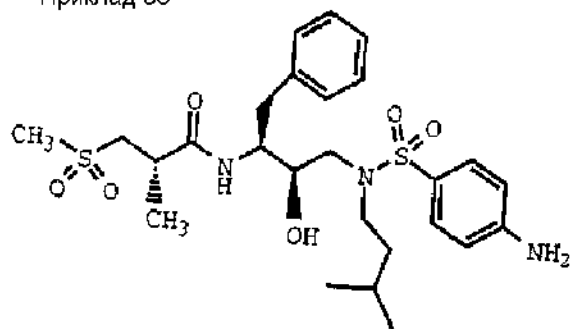
Розділ Б Розчин N - [3 (S) - бензілоксикарбоніламіно -2 (R) -гідрокси -4 - феніл] -N -ізобутиламіну (1,5356г, 4,14 моля) і триетиламіну (522мг, 5,17 моля) в 15мл дихлорметану обробляли 3,4 - диметоксибензолсульфонілхлор (1,0087г, 4,26 моля) при кімнатній температурі впродовж 14 годин. Розчинник вилучали у вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті і після цього промивали 1н  $\text{KHSO}_4$ , насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ , соляним розчином, сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи 2,147г (90,5%) білої твердої речовини,  $t_{пл}$  124-127°C, MCBP (FAB),  $M+Li$  розраховане для  $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}+Li$  577,2560, виявлене 577,2604.

Розділ В Розчин карбамінової кислоти, продукту, отриманого в розділі Б ((513мг, 0,90 моля), в 30мл метанолу змішували впродовж 15 годин при кімнатній температурі з 20мг палладієвої черні як катализатор і 10 мл мурав'їної кислоти. Катализатор вилучали фільтрацією через діатомову землю, фільтрат концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті. Етилацетатний розчин промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ , соляним розчином і сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували у вакуумі, одержуючи 386мг білого твердого продукту (вихід 98%),  $t_{пл}$  123-130°C, MC (FAB),  $M+Li=443$ , що безпосередньо використали на наступній-стадії без додаткового очищення.

Розділ Г Суміш, що містить 2 (S) -метил -3 -

(метилсульфоніл) пропіонову кислоту (128мг, 0,77 моля), N -гідроксibenзотриазол (179,9мг, 1,17 моля) і гідроксипорид 1 - (3 -диметиламінопропіл) -3 -етилкарбодіміду (ЕДК) (177,3мг, 0,92 моля), розчиняли в 1,5мл диметилформаміду (ДМФ) і давали прореагувати впродовж 30хв при 0°C. Отриманий в розділі В амін (359мг, 0,82 моля), розчинений в 1мл ДМФ, додавали до вищезазначеної суміші і змішували при кімнатній температурі впродовж 48 годин. Після цього розчин виливали в 75мл насиченого водного  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували етилацетатом. Етилацетатні екстракти промивали 5% -ною водною лимонною кислотою, насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ , соляним розчином і сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи 220мг прозорого масла. Продукт кристалізували з гексану і етилацетату, одержуючи 178 мг (40%) чистого продукту,  $t_{\text{пл}}$  130-133°C, MCBP (FAB), M+Li розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{Li}$  591,2386, виявлено 591,2396,

Приклад 30



Одержування [1S - [1R\* (R\*) 2S\*]] -N - [2R - гідрокси -3 - [(3 -метилбутил) [(4 -амінофенілсульфоніл) аміно] -1 - (фенілметил) пропіл] -2 -метил -3 - (метилсульфоніл)] пропанаміду

Розділ А Розчин, що містить N -бензилоксикарбоніл -3 (S) -аміно -1,2 (S) -епокси -4 -фенілбутан (11,54г, 38,81 моля) і ізоаміламін (86,90г, 0,767 моля, 19,9екв) в 90мл ізопропілового спирту, кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 3,1 години. Розчин охолоджували до кімнатної температури і частково

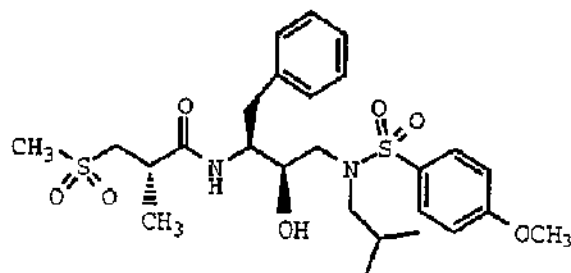
вливали при змішуванні в 200мл гексану, після чого продукт кристалізувався із розчину, продукт виділяли фільтрацією і сушили на повітрі, одержуючи 11,76г (79%) N - [[3 (S) -фенілметокси) карбоніл] аміно -2 (R) -гідрокси -4 -фенілбутил] -N - [[3 -метилбутил] аміну,  $t_{пл}$  118-122°C, МС (FAB)  $MH^+=385$

Розділ Б Розчин N - [[3 (S) -фенілметокси) карбоніл] аміно -2 (R) -гідрокси -4 -фенілбутил] -N - [[3 -метилбутил] аміну (1,1515г, 2,99 моля) і триетиламіну (313,5мг, 3,10 моля) в 15мл дихлорметану обробляли за допомогою шприцу 4 -метоксибензолсульфонілхлорид (630,6мг, 3,05 моля) Розчин змішували при кімнатній температурі впродовж 40хв і після цього концентрували у вакуумі Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали 1н  $KHSO_4$ , насиченим водним  $NaHCO_3$ , соляним розчином, сушили над безводним  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи 1,5822г білого кольору Продукт очищували перекристалізацією з суміші гексану і етилацетату, одержуючи 1,1047г (67%) чистого продукту,  $t_{пл}$  95 -98°C з використанням FAB -мас -спектрометрії високого дозволу (MCBP (FAB)) розраховано для  $C_{30}H_{38}N_2O_6S$  555,2529, виявлено 555,2559

Розділ В Розчин продукту, отриманого в розділі Б ((970мг, 1,68 моля), в 30мл метанолу обробляли 70мг 10% -ного паладію на вугіллі як катализатору і підрували при надлишковому тиску 41фунт/кв дюйм впродовж 16 годин при кімнатній температурі Катализатор вилучали фільтрацією і фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи 764,1мг Прозорого масла, що затвердів при стоянні,  $t_{пл}$  81-85°C, МС (FAB)  $MH^+=421$ , що безпосередньо використовували на наступній стадії

Розділ Г Суміш, що містить 2 (S) -метил -3 - (метилсульфоніл) пропіонову кислоту (194мг, 1,17 моля), N -гідроксibenзотриазол (276мг, 1,34 моля) і гідрохлорид 1 - (3 -диметиламінопропіл) -3 - етилкарбодиимиду (ЕДК) (256мг, 1,34 моля), розчиняли в 3,5мл диметилформаміду (ДМФ) і давали прореагувати впродовж 30хв при 0°C Отриманий в розділі В амін (451,1мг, 1,07 моля), розчинений в 1,5мл ДМФ, додавали до вищезазначеної суміші і змішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин Після цього розчин виливали в 20мл насиченого водного  $NaHCO_3$  і 4 рази екстрагували етилацетатом Об'єднані етилацетатні екстракти промивали 5% -ною водною лимонною кислотою, насиченим водним  $NaHCO_3$ , соляним розчином і сушили над безводним  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи прозоре масло, що кристалізувалося при стоянні Продукт перекристалізовували із гексану і етилацетату, одержуючи 517,6мг (85%) чистого продукту з  $t_{пл}$  125-129°C MCBP (FAB), розраховано для  $C_{27}H_{40}N_2O_7S_2$  569,2355, виявлено 569,2397

Приклад 32



Одержування [1S - [1R\* (R\*) 2S\*]] -N - [2R - гідрокси -3 - [[2 -метилпропіл] [[4 -метоксифенілсульфоніл] аміно] -1 - (фенілметил) пропіл] -2 -метил -3 - (метилсульфоніл)] пропанаміду

Розділ А Розчин, що містить N - бензілоксикарбоніл -3 (S) -аміно -1, 2 (S) -епокси -4 фенілбутан (50,0г, 0,168 моля) і ізобутиламін (246г, 3,24 моля, 20екв) в 650мл ізопропілового спирту, кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 1,25 годин Розчин охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і після цього виливали при змішуванні в 1 л гексану, після чого продукт кристалізувався із розчину Продукт виділяли фільтрацією і сушили на повітрі, одержуючи 57,56г (92%) N - [3 (S) - бензілоксикарбоніламіно -2 (R) -гідрокси -4 -феніл] -N -ізобутиламіну,  $t_{пл}$  108,0-109,5 °C,  $MH^+m/z=371$ ,

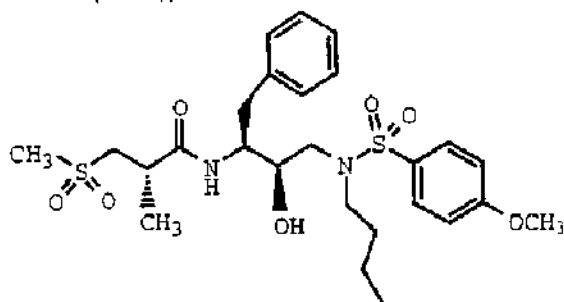
Розділ Б Розчин N - [3 (S) - бензілоксикарбоніламіно -2 (R) -гідрокси -4 -феніл] -N -ізобутиламіну (1,1131г, 3,00 моля) і триетиламіну (324,0мг, 3,20 моля) в 20мл дихлорметану обробляли 4 -метоксibenзолсульфонілхлорид (715,4мг, 3,46 моля) Розчин змішували при кімнатній температурі впродовж 6 годин і після цього концентрували у вакуумі Залишок розчиняли в етилацетаті і промивали 1н  $KHSO_4$ , насиченим водним  $NaHCO_3$ , соляним розчином, сушили над безводним  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи прозоре масло Масло кристалізували з простого ефіру, одержуючи 1,273г (78%) чистого продукту у вигляді білої твердої речовини,  $t_{пл}$  97-101°C, МС (FAB)  $MH^+=541$

Розділ В Розчин продукту, отриманого в розділі Б ((930мг, 1,68 моля), розчиняли в 30мл метанолу і підрували при надлишковому тиску 40фунтів/кв дюйм впродовж 17 годин при кімнатній температурі в присутності 70мг 10% -ного паладію на вугіллі Катализатор вилучали фільтрацією через діатомову землю і фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи 704мг прозорого масла, затверділого при стоянні,  $t_{пл}$  105-110°C, МС (FAB)  $MH^+=407$ , що безпосередньо використали на наступній стадії без додаткового очищення

Розділ Г Суміш, що містить 2 -метил -3 - (метилсульфоніл) пропіонову кислоту (174,9мг, 1,05 моля), N -гідроксibenзотриазол (230мг, 1,50 моля) і ЕДК (220,5мг, 1,15 моля) в 2мл ДМФ, змішували при 0°C впродовж 0,5 годин і після цього обробляли отриманим в розділі В аміном (401,2мг, 0,99 моля) в 1мл ДМФ Розчин змішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин і після цього виливали в 20мл насиченого водного  $NaHCO_3$ , Водний розчин екстрагували



етилацетатом, а після цього етилацетатний розчин промивали 5% -ною водною лимонною кислотою, насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ , соляним розчином, сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували у вакуумі, одержуючи 260мг прозорого масла, що очищали за допомогою швидкої хроматографії на силікагелі, елююючи гексаном і етилацетатом, з отриманням 52,7мг (9,6%) продукту з  $t_{\text{пл}}$  87-92°C MCBP (FAB) розраховано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$  555,2199, виявлено 555,2234, 63 Приклад 33



Одержування [1S - [1R\* (R\*), 2S\*]]-N - [2-гідрокси-3 - {(бутил) [(4-метоксифенілсульфоніл) аміно] -1 - (фенілметил) пропіл] -2 -метил -3 - (метилсульфоніл)] пропанаміду

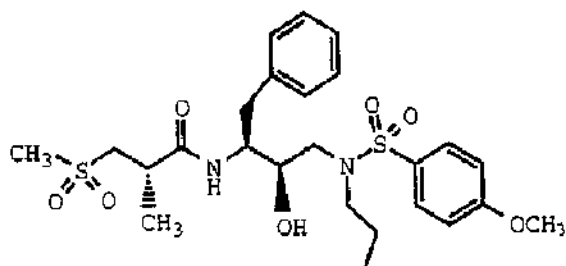
Розділ А Взаємодією N -бензілоксикарбоніл -3 (S) -аміно -1, 2 (S) -епокси -4 -фенілбутану (1,48г, 5,0 молей) з n -бутипіном (7,314г, 100,0 молей) одержували 1,50г (80%) N - [3 (S) -бензілоксикарбоніламіно -2 (R) -гідрокси -4-фенілбутил] -N -бутиламіну,  $t_{\text{пл}}$  125-128°C, MC - СПЕКТР (FAB)  $\text{MH}^+$ =371,

Розділ Б Отриманий в розділі А амін (1,52мг, 4,10 моля) і триетиламін (488мг, 4,82 моля) в 30мл дихлорметану обробляли 4 -метоксибензолсульфонілхлорид (869мг, 4,20 моля) при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Розчин концентрували у вакуумі і залишок розчинили в етилацетаті. Етилацетатний розчин промивали 1н,  $\text{KHSO}_4$ , насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ , соляним розчином, сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували з отриманням білої твердої речовини, що промивали простим ефіром і сушили на повітрі, одержуючи 1,71г (77%) чистого продукту,  $t_{\text{пл}}$  118-120°C, MC (FAB)  $\text{M}+\text{Li}$ =547,

Розділ В продукт, отриманий в розділі Б ((1,514г, 2,80 моля), в 30мл метанолу підрували при надлишковому тиску 40фунтів/кв дюйм впродовж 16 годин при кімнатній температурі в присутності 110мг 10% -ного паладію на вугіллі. Катализатор вилучали фільтрацією через діатомову землю і фільтрат концентрували, одержуючи 1,20 г (100%) білої твердої речовини,  $t_{\text{пл}}$  103-108°C, MCBP (FAB) розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  413,2086, виявлено 413,2121, що безпосередньо використовували на наступній стадії без додаткового очищування

Розділ Г Суміш, що містить 2 (S) -метил -3 - (метилсульфоніл) пропіонову кислоту (354,4мг, 2,13 моля), N -гідроксисбензотриазол (473,4мг, 3,09 моля) і ЕДК (445,3мг, 2,33 моля) в 1,5мл ДМФ, змішували при 0°C впродовж 25хв і після цього обробляли отриманим в розділі В аміном (815мг,

2,00 моля) в 2мл ДМФ. Розчин змішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин, випали в 50мл насиченого водного  $\text{NaHCO}_3$  і після цього екстрагували етилацетатом. Етилацетатний розчин промивали 5% -ною водною лимонною кислотою, насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ , соляним розчином і сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували у вакуумі, одержуючи 905мг білої копьору. Продукт очищали за допомогою швидкої хроматографії на силікагелі, елююючи етилацетатом/гексаном, з отриманням 711,6мг (65%) чистого продукту,  $t_{\text{пл}}$  87-92°C MCBP (FAB),  $\text{M}+\text{Li}$  розраховано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2\text{Li}$  561,2281, виявлено 561,2346, Приклад 34



Одержування [1S - [1R\* (R\*), 2S\*]]-N - [2-гідрокси-3 - {(пропіл) [(4-метоксифенілсульфоніл) аміно] -1 - (фенілметил) пропіл] -2 -метил -3 - (метилсульфоніл)] пропанаміду

Розділ А Розчин, що містить N -бензілоксикарбоніл -3 (S) -аміно -1, 2 (S) -епокси -4 -фенілбутан (6,06г, 20,4 моля) і n -пропіламін (20,9г, 0,35 моля) в 100мл ізопропілового спирту, кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 3 годин. Після цього розчин концентрували у вакуумі, одержуючи твердий продукт, що кристалізували із гексану і етилацетату з отриманням 6,53г (90%) необхідного продукту,  $t_{\text{пл}}$  120-123°C, MC (FAB)  $\text{MH}^+$ =357

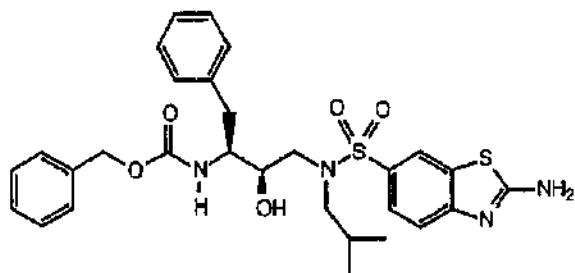
Розділ Б Розчин продукту, отриманого в розділі А ((620мг, 1,74 моля), і триетиламіну (250мг, 2,47 моля) в 15мл дихлорметану обробляли 4 -метоксибензолсульфонілхлорид (371мг, 1,79 моля) при кімнатній температурі впродовж 2,33 годин. Розчинник вилучали у вакуумі і залишок розчинили в етилацетаті, а після цього промивали 1н  $\text{KHSO}_4$ , насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ , соляним розчином, сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи 1,0622г білої копьору. Неочищений продукт очищали за допомогою швидкої хроматографії на силікагелі, елююючи гексаном і етилацетатом, з отриманням 615мг (67%) чистого продукту,  $t_{\text{пл}}$  88-92°C, MCBP (FAB) розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  533,2298, виявлено 533,2329,

Розділ В Розчин карбамінової кислоти, продукту, отриманого в розділі Б ((519мг, 0,98 моля), в 30мл метанолу обробляли 70мг 10% -ного паладію на вугіллі в якості катализатора і підрували при надлишковому тиску 46фунтів/кв дюйм впродовж 22 годин при кімнатній температурі. Катализатор вилучали фільтрацією через діатомову землю і фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи 387мг (100%) Прозорого масла, затвердевавшего при стоянні,  $t_{\text{пл}}$  124-

127°C, МС (FAB)  $M+Li^+=399$ , що безпосередньо використали на наступній стадії

Розділ Г Суміш, що містить 2 (S) -метил -3 - (метилсульфоніл) пропіонову кислоту (138,5мг, 0,83 моля), N -гідроксibenзотриазол (174,6мг, 1,14 моля) і гідрохлорид 1 - (3 -диметиламінопропіл) -3 -етилкарбодиимиду (ЕДК) (171,8 мг, 0,90 моля), розчиняли в 2,5мл диметилформаміду (ДМФ) і давали прореагувати впродовж 30хв при 0°C. До зазначеної вище суміші додавали отриманий в розділі В амін (304,9мг, 0,78 моля), розчинений в 1,5мл ДМФ, і змішували при кімнатній температурі впродовж 14,5 годин. Після цього розчин виливали в 20мл насиченого водного  $NaHCO_3$  і екстрагували етилацетатом. Етилацетатний екстракт промивали 5% -ною водною лимонною кислотою, насиченим водним  $NaHCO_3$ , соляним розчином і сушили над безводним  $MgSO_4$ , фільтрували і концентрували, одержуючи тверду речовину білого кольору, продукт перекристалізовували з гексану і етилацетату, одержуючи 228мг (54%) чистого продукту з  $t_{пл}$  115-118°C МСВР (FAB) розраховано для  $C_{27}H_{40}N_2O_7S_2$  541,2042, виявлено 541,2064

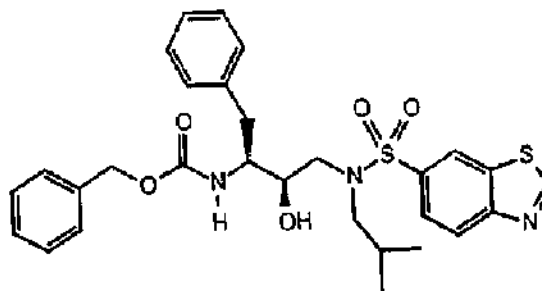
Приклад 35



Одержування фенолметилового ефіру 2R - гідрокси -3 - [[(2 -амінобензотриазол -6 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбаминової кислоти

Фенілметиловий ефір 2R -гідрокси -3 - [[(4 -амінофеніл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбаминової кислоти (0,30г, 0,571 моля) додавали до ретельно змішаного порошку безводного сульфату міді (1,20г) і тиоціанату калію (1,50г), а після цього додавали безводний метанол (6 мл) і що утворилася темно -коричневу суспензію витримували при температурі кипіння зі зворотним холодильником впродовж 2 годин. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат розбавляли водою (5мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником. До реакційної суміші додавали етанол, охолоджували і фільтрували. Після концентрації фільтрату одержували залишок, що хроматографували (етилацетат гексан, 80/20) з отриманням 0,26г (78%) необхідного об'єднання у вигляді твердої речовини

Приклад 36



Одержування фенолметилового ефіру 2R - гідрокси -3 - [[(бензотриазол -6 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбаминової кислоти

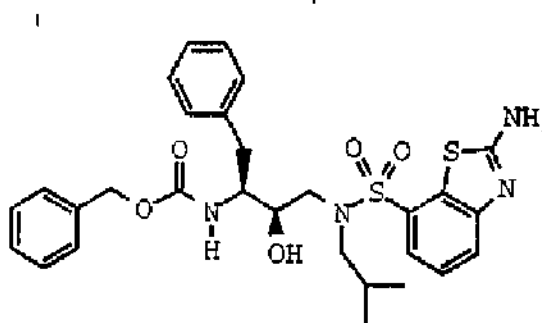
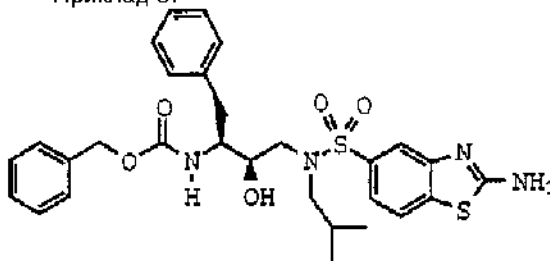
Спосіб 1

Фенілметиловий ефір 2R -гідрокси -3 - [[(2 -амінобензотриазол -6 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбаминової кислоти (0,25г, 0,429 моля) додавали до розчину ізоамілпітрита (0,116мл, 0,858 моля) в діоксані (5 мл) і суміш витримували при температурі 85°C. Після припинення виділення азоту реакційну суміш концентрували і залишок очищали хроматографією (гексан етилацетат, 5/3), одержуючи 0,130г (53%) необхідного продукту у вигляді твердої речовини

Спосіб 2

Неочищений бензотриазол -6 -сульфонілхлорид в етилацетаті (100мл) додавали до N -[3S - бензілоксикарбоніламіно -2R -гідрокси -4 -феніл] - N -ізобутиламіну (1,03г, 2,78 моля), а після цього додавали N -метилморфолін (4 мл). Після змішування при кімнатній температурі впродовж 18 годин реакційну суміш розбавляли етилацетатом (100мл), промивали лимонною кислотою (5% -ная, 100мл), бікарбонатом натрію (насичений, 100мл) і соляним розчином (100мл), сушили ( $MgSO_4$ ) та концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували (силікагель, етилацетат гексан, 1/1), одержуючи 0,340г (23%) необхідного продукту

Приклад 37

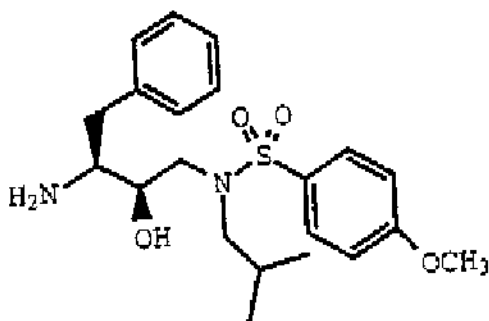


Одержування фенол метилового ефіру 2R - гідрокси -3 - [[(2 -амінобензотриазол -5 -іл)

сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбаїнової кислоти і фенілметилового ефіру 2R -гідрокси -3 - [(2 -амінобензотіазол -7 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбаїнової кислоти

Фенілметиловий ефір 2R -гідрокси -3 - [(3 -амінофенілсульфоніл) (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбаїнової кислоти (0,36г, 0,685 моля) додавали до ретельно змішаного порошку безводного сульфату міді (1,44г) і тиоціанату калію (1,80 г), а після цього додавали безводний метанол (10 мл) і утворену темно - коричневу суспензію витримували при температурі кипіння зі зворотним холодильником впродовж 2 годин. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат розбавляли водою (5мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником. До реакційної суміші додавали етанол, охолоджували і фільтрували. Після концентрації фільтрат одержували записок, що хроматографували (етилацетат гексан, 1:1) з отриманням 0,18г (45%) 7 -ізомеру у вигляді твердої речовини. Шляхом подальшого елюювання колонки етилацетатом гексаном (3:2) одержували 0,80г (20%) 5 -ізомеру у вигляді твердої речовини.

Приклад 38



Одержування 3S-аміно-1 - [N - (2 -метилпропіл) -N - (4-метоксифенілсульфоніл) аміно]-4 -феніл -2R -бутанолу

Розділ А N -бензілоксикарбоніл -3 (S) -аміно -1 -хлор -4 -феніл -2 (S) -бутанол. До розчину N -бензілоксикарбоніл -L -фенілаланінхлорметилкетону (75г, 0,2 моля) в суміші з 800мл метанолу і 800мл тетрагідрофурану впродовж 100хв додавали борогідрид натрію (13,17г, 0,348 моля, 1,54екв). Розчин змішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин і після цього концентрували у вакуумі. Записок розчиняли в 1000мл етилацетату і плпмипали 1н KHSO<sub>4</sub> насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> насиченим водним NaCl, сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували у вакуумі, одержуючи продукт у вигляді масла. Неочищений продукт розчиняли в 1000мл гексану при 60°C і давали охолотитися до кімнатної температури, після чого утворені кристали виділяли фільтрацією і промивали рівними об'ємами гексану. Цей твердий продукт перекристалізовували з гарячого етилацетату і гексану, одержуючи 32,3г (43%) N -бензілоксикарбоніл -3 (S) -аміно -1 -хлор -4 -феніл -2 (S) -бутанолу, t<sub>пл</sub> 150 -151°C, MC (FAB) M<sup>+</sup>=340

Розділ Б 3 (S) - [N - (бензілоксикарбоніл) аміно -1, 2 (S) -епокси -4 -фенілбутан

Розчин гідроксиду калію (6,52г, 0,116 моля, 1,2екв) в 970мл абсолютного етанолу обробляли N -бензілоксикарбоніл -3 (S) -аміно -1 -хлор -4 -феніл -2 (S) -бутанолом (32,3г, 0,097 моля). Цей розчин змішували при кімнатній температурі впродовж 15хв і після цього концентрували у вакуумі, одержуючи твердий продукт білого кольору. Твердий продукт розчиняли в дихлорметані, промивали водою, сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували у вакуумі, одержуючи твердий продукт білого кольору. Твердий продукт кристалізували з гексану і етилацетату з отриманням 22,3г (77%) 3(S) -[N - (бензілоксикарбоніл) аміно -1, 2 (S) -епокси -4 -фенілбутану, t<sub>пл</sub> 102-103°C, MC (FAB) M<sup>+</sup>=298

Розділ В N - [3 (S) -бензілоксикарбоніламіно -2 (R) -гідрокси -4 -феніл] -N -ізобутиламін

Розчин N -бензілкарбоніл -3 (S) -аміно -1,2 - (S) -епокси -4 -фенілбутану (50,0г, 0,168 моля) і ізобутиламіну (246г, 3,24 моля, 20екв) в 650мл ізопропілового спирту витримували при температурі кипіння зі зворотним холодильником впродовж 1,25 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури, концентрували у вакуумі і після цього при змішуванні виливали в 1л гексану, після чого продукт кристалізувався з розчину, продукт виділяли фільтрацією і сушили на повітрі, одержуючи 57,56г (92%) N - [3 (S) -бензілоксикарбоніл) аміно -2 (R) -гідрокси -4 -феніл] -N -ізобутиламіну, t<sub>пл</sub> 108,0-109,5°C, M<sup>+</sup>m/z=371

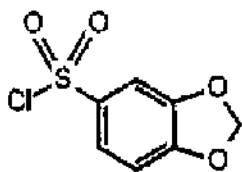
Розділ Г Фенілметил [2 (R) -гідрокси -3 - [N - (2 -метилпропіл) -N - (4 -метоксифенілсульфоніл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] карбамат

Отриманий в розділі В амін (936,5мг, 2,53 моля) і триетиламін (288,5мг, 2,85 моля) розчиняли в 20мл дихлорметану і обробляли 4 -метоксифенілсульфонілхлорид (461мг, 2,81 моля). Розчин змішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин і після цього концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті і цей розчин промивали 1н KHSO<sub>4</sub>, насиченим водним NaHCO<sub>3</sub>, соляним розчином, сушили над безводним MgSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували, одержуючи 1,234г прозорого масла. Масло кристалізували з суміші простого ефіру і гексану з отриманням 729,3мг (56,5%) продукту, t<sub>пл</sub> 95 -99°C, MC (FAB) M<sup>+</sup>=511

Розділ Д 3S -аміно-1 - [N - (2-метилпропіл)-N - (4-метоксифенілсульфоніл) аміно]-4 -феніл -2R -бутанол

Розчин отриманого в розділі Г фенілметил [2 (R) -гідрокси -3 - [N - (2 -метилпропіл) -N - (4 -метоксифенілсульфоніл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] карбамату (671,1мг, 1,31 моля) в 10мл метанолу гідрували при надлишковому тиску 40 фунтів/кв дюйм впродовж 15 годин при кімнатній температурі в присутності 50мг 10% -ного паладію на вугіллі. Катализатор вилучали фільтрацією через діатомову землю і фільтрат концентрували, одержуючи 474,5мг (96%) продукту у вигляді піни білого кольору, MC (FAB) M<sup>+</sup>=377

Приклад 39



Одержування 1,3 -бензодіоксол -5 -сульфонілхлориду

#### Спосіб 1

До розчину, що містить 4,25г безводного N, N - диметилформаміду, при 0°C в атмосфері азоту додавали 7,84г сульфурилхлориду, після чого утворювався твердий продукт. Після змішування впродовж 15хв додавали 6,45г 1,3 -бензодіоксолу і суміш витримували при 100°C впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, випадали в крижану воду, екстрагували метиленхлоридом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи 7,32г неочищеного продукту у вигляді масла чорного кольору. Цей продукт хроматографували на силікагелі з використанням суміші 20% метиленхлориду/гексан, одержуючи 1,9г (1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфонілхлориду.

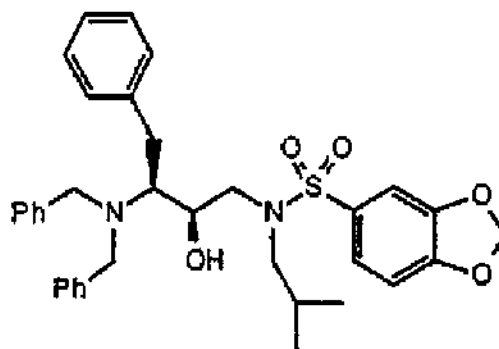
#### Спосіб 2

В круглодонну колбу об'ємом 22л, обладнану механічною мішалкою, яку охолоджують конденсатором, кожухом з підігрівом, капельною вирвою з урівненим тиском, додавали комплекс триоксид сірки/ДМФ (2778г, 18,1 моля). Після цього додавали дихлоретан (4л) і починали змішування. Після цього через крапельну вирву впродовж 5 хв додавали 1,3 -бензодіоксол (1905г, 15,6 моля). Далі температуру підвищували до 75°C і підтримували її впродовж 22 годин (ЯМР -АНАЛІЗ показав, що реакція завершена через 9 годин). Реакційну суміш охолоджували до 26°C і додавали оксалілхлорид (2290г, 18,1 моля) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче 40°C (1,5 години). Суміш нагрівали до 67°C впродовж 5 годин, після чого охолоджували до 16°C в крижаній бані. Реакцію припиняли додаванням води (5л) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру нижче 20°C. По завершенні додавання води суміш змішували впродовж 10хв. Шари поділяли і органічний шар знов двічі промивали водою (5л). Органічний шар сушили над сульфатом магнію (500г) і фільтрували для вилучення осушувача. Розчинник вилучали у вакуумі при 50°C. Утворенню теплій рідині давали охолонути, і в цей час починав утворюватися твердий продукт. Через 1 години твердий продукт промивали гексаном (400мл), фільтрували і сушили, одержуючи необхідний сульфонілхлорид (2823г). Гексановий змив концентрували і утворений твердий продукт промивали 400мл гексану, одержуючи додаткову порцію сульфонілхлориду (464г). Загальний вихід склав 3287г (95,5% по відношенню до 1,3-бензодіоксолу).

#### Спосіб 3

1,4 -бензодіоксан -6 -сульфонілхлорид одержували відповідно до способу, що описаний в EP 583960, який включенні в даний опис як посилання.

#### Приклад 40

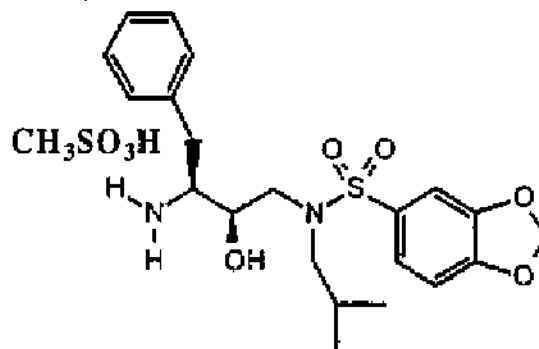


Одержування 1 - [N - [(1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] -N - (2 -метилпропіл) аміно] -3 (S) -[біс (фенілметил) аміно] -4 -феніл -2 (R) -бутанолу

#### Спосіб 1

В трьохгорлу колбу об'ємом 5000мл, обладнану механічною мішалкою, додавали оксалат N - [3 (S) - [N, N -біс (фенілметил) аміно] -2 (R) -гідрокси -4 -фенілбутил] -N -ізобутиламіну (354,7г, 0,7 моля) і 1,4 -діоксан (2000мл). Після цього додавали розчин карбонату калію (241,9г, 1,75 моля) у воді (250мл). Утворену гетерогенну суміш змішували впродовж 2 годин при кімнатній температурі з наступним додаванням впродовж 15хв 1,3 -бензодіоксол -5 -сульфонілхлориду (162,2г, 0,735 моля), розчиненого в 1,4 -діоксані (250мл). Реакційну суміш змішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. В реакційну судину завантажували етилацетат (1000мл) і воду (500 мл) і продовжували змішування ще впродовж 1 години. Водний шар відділяли і після цього екстрагували, етилацетатом (200мл),. Об'єднані етилацетатні шари промивали 25% -ним соляним розчином (500 мл) і сушили над безводним сульфатом магнію. Після фільтрації і промивки сульфату магнію етилацетатом (200мл) розчинник в фільтраті вилучали при зниженому тиску, одержуючи необхідний сульфонамід у вигляді в'язкого жовтого пінистого масла (440,2г, вихід 105%) ЖХВР/МС (електроспрей) [m/z 601 (M+H)<sup>+</sup>]

#### 71 Приклад 41



Одержування метансульфонату 1 - [N - [(1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] -N - (2 -метилпропіл) аміно] -3 (S) -[біс (фенілметил) аміно] -4 -феніл -2 (R) -бутанолу

#### Спосіб 1

Неочищений 1 - [N - [(1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] -N - (2 -метилпропіл) аміно] -3 (S) -[біс (фенілметил) аміно] -4 -феніл -2 (R) -бутанол (6,2г,

0,010 моля) розчиняли в метанолі (40мл). Після цього до розчину додавали метансульфонову кислоту (0,969г, 0,010 моля) і воду (5мл). Суміш містили в судину Парра для підрування об'ємом 500мл, 20% -ний  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  на вугіллі (255мг, зміст, що містить води 50%). Судину розміщували в гідрогенізаторі й продували 5 разів азотом і 5 разів воднем. Реакції давали протікати при 35°C і тиску водня 63фунта/кв дюйм впродовж 18 годин. Додавали додаткову порцію каталізатору (125мг) і після продувки продовжували гідрування ще впродовж 20 годин. Суміш фільтрували через целіт, який промивали метанолом (2x10мл). Приблизно одну третину метанолу вилучали при зниженому тиску. Метанол, що залишився, вилучали шляхом азеотропної перегонки з толуолом при тиску 80торр. Толуол додавали порціями по 15, 10, 10 і 10мл. Продукт кристалізували з суміші, фільтрували і двічі промивали толуолом порціями по 10мл. Твердий продукт сушили при кімнатній температурі і тиску 1торр впродовж 6 годин, одержуючи сіль аміну (4,5 г, 84%). Дані ЖХВР/МС (електроспрей) відповідали таким необхідного продукту  $[\text{m/z } 421 (\text{M}+\text{H})^+]$ .

#### Спосіб 2

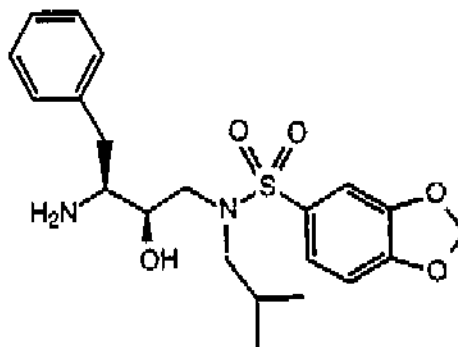
Розділ А Оксалат N - [3 (S) - [N, N -біс (фенілметил) аміно] -2 (R) -гідрокси -4 - фенілбутил] -N -ізобутиламину (2800г, 5,53 моля) і ТГФ (4 л) додавали в круглодонну колбу об'ємом 22л, яка обладнана механічною мішалкою. Карбонат калію (1921г, 13,9 моля) розчиняли у воді (2,8л) і додавали до емульсії на основі ТГФ. Після цього суміш змішували впродовж 1 години. 1,3 -бензодіоксол -5 -сульфонілхлорид (1281г, 5,8 моля) розчиняли в ТГФ (1,4л) і впродовж 25хв додавали до реакційної суміші. Додатково використовували 200мл ТГФ для промивки крапельної воронки. Реакційну суміш змішували впродовж 14 годин і після цього додавали воду (4л). Цю суміш змішували впродовж 30хв і давали поділитися шаром. Шари вилучали і водний шар двічі промивали ТГФ (500мл). Об'єднані тетрагідрофуранові шари сушили з використанням сульфату магнію (500г) впродовж 1 години. Після цього цей розчин фільтрували для вилучення осушителя і застосовували в наступних реакціях.

Розділ Б До тетрагідрофуранового розчину неочищеного 1 - [N - [(1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] -N - (2 -метилпропіл) аміно] -3 (S) - [біс (фенілметил) аміно] -4 -феніл -2 (R) -бутанолу додавали воду (500мл), а після цього метансульфонову кислоту (531г, 5,5 моля). Розчин змішували для забезпечення повного змішування і містили в автоклав об'ємом 5 галлонів. В автоклав за допомогою ТГФ (500мл) додавали каталізатор Перлмана (200г 20% -ного  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  на вугіллі/50% води). Реактор продували чотири рази азотом і чотири рази воднем. Реактор завантажували воднем під надлишковим тиском 60фунтів/кв дюйм і починали змішування при 450об/хв. Через 16 годин ЖХВР -аналіз показав, що ще присутня невелика кількість монобензильного проміжного продукту. Додавали додаткову порцію каталізатору (50г) і реакції давали протікати впродовж ночі. Після цього розчин фільтрували

через целіт (500г) для вилучення каталізатору та концентрували у вакуумі у вигляді п'яти порцій. До кожної порції додавали толуол (500мл) і прогоняли у вакуумі для азеотропного вилучення остаточної води. Утворений твердий продукт поділяли на три порції, кожна з яких промивали метил -трет -бутиловим ефіром (2л) і фільтрували. Залишившийся розчинник вилучали при кімнатній температурі у вакуумній печі при тиску нижче 1 торр, одержуючи 2714г необхідної солі.

При необхідності продукт може бути додатково очищений з використанням наступної методики. В загальному 500мл метанолу і 170г отриманого вище продукту витримували при температурі дефлегмації до повного розчинення. Розчин охолоджували, додавали 200мл ізопропанолу і після цього 1000-1300мл гексану, після чого осаджувалася біла тверда речовина. Після охолодження до 0°C цей опад збирали і промивали гексаном, одержуючи 123г необхідного продукту. При використанні цієї методики з вхідного матеріалу, що був сумішшю з спиртових діастереомерів у співвідношенні 95/5, одержували суміш із вмістом необхідного діастереомеру більш як 99/1.

#### Приклад 42



Одержування 2R -гідрокси -3 - [[(1,3 - бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіламіну

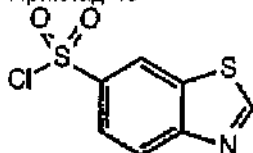
Розділ А Одержування фенілметилового ефіру 2R -гідрокси -3 - [[(1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбамінової кислоти

До розчину, що містить 3,19г (8,6 моля) N - [3S -бензілоксикарбоніламіно -2R -гідрокси -4 -феніл] -N -ізобутиламину в 40мл безводного метиленхлориду, додавали 0,87г триетиламіну. Розчин охолоджували до 0°C і додавали 1,90г (1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфонілхлориду, змішували впродовж 15хв при 0°C, а після цього впродовж 17 годин при кімнатній температурі. Додавали етилацетат, промивали 5% -ною лимонною кислотою, насиченим бікарбонатом натрію, соляним розчином, сушили і концентрували, одержуючи неочищений продукт. Цей продукт перекристалізовували з діетилового ефіру/гексану, одержуючи 4,77г чистого фенілметилового ефіру 2R -гідрокси -3 - [[(1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбамінової кислоти.

Розділ Б Одержування 2R -гідрокси -3 - [[(1,3 - бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіламіну

Розчин, що містить 4,11 г фенолметилового ефіру 2R-гідрокси-3-[[[1,3-бензодіоксол-5-іл) сульфоніл] (2-метилпропіл) аміно]-1S-(фенілметил) пропілкарбамінової кислоти в 45мл тетрагідрофурану і 25мл метанолу, підрували в присутності 1,1г 10%-ного паладію на вугіллі при надлишковому тиску водня 50фунтів/кв дюйм впродовж 16 годин. Каталізатор вилучали фільтрацією і фільтрат концентрували, одержуючи 1,82г необхідного 2R-гідрокси-3-[[[1,3-бензодіоксол-5-іл) сульфоніл] (2-метилпропіл) аміно]-1S-(фенілметил) пропіламіну.

#### Приклад 43



Одержування бензотіазол-6-сульфонілхлориду

Розділ А Одержування N-(4-сульфонамідобеніл) тіомочевини

Суміш, що містить сульфаніламід (86г, 0,5 моля), тиоціанат амонію (76,0г, 0,5 моля) і розбавлену соляну кислоту (1,5н, 1л), змішували механічною мішалкою і кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 2 годин. Відгоняли приблизно 200мл води і після концентрування реакційної суміші одержували твердий продукт. Твердий продукт фільтрували і промивали холодною водою і сушили на повітрі, одержуючи 67,5г (59%) необхідного продукту у вигляді порошку білого кольору.

Розділ Б Одержування 2-аміно-6-сульфонамідобензотіазолу

Протягом 1 години до суспензії N-(4-сульфонамідобеніл) тіомочевини (27,72г, 0,120 моля) в хлороформі (800 мл) додавали бром (43,20г, 0,27 моля) в хлороформі (200мл). Після додавання реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 4,5 годин. Хлороформ вилучали у вакуумі і залишок ще раз перегоняли з додатковою кількістю хлороформу. Отриманий твердий продукт обробляли водою (800мл), дали гідроксидом амонію (для його підлугування), а після цього кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 1 години. Охолоджену реакційну суміш фільтрували, промивали водою і сушили на повітрі, одержуючи 22,0г (80%) необхідного продукту у вигляді порошку білого кольору.

Розділ В Одержування бензотіазол-6-сульфонової кислоти

Суспензію 2-аміно-6-сульфонамідобензотіазолу (10,0г, 43,67 моля) в діоксані (300мл) кип'ятили зі зворотним холодильником. До реакційної суміші у вигляді двох порцій додавали ізоамілілнітрит (24мл). Спостерігалось інтенсивне виділення газу (як запобіжний захід реакцію проводили з використанням екрану) і через 2 годин в реакційній судині випадав осадок червоного кольору. Реакційну суміш фільтрували в гарячому стані, твердий продукт промивали діоксаном і сушили.

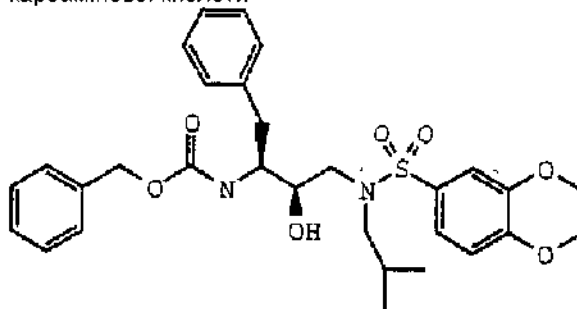
Твердий продукт перекристалізовували з метанолу/води. Через 2 доби утворювалася невелика кількість осаду. Осадок відфільтровували і маточний розчин концентрували у вакуумі, одержуючи чистий продукт (8,0г, 85%) у вигляді червонувато-оранжевої твердої речовини.

Розділ Г Одержування 6-хлорсульфонілбензотіазолу

До суспензії бензотіазол-6-сульфонової кислоти (0,60г, 2,79 моля) в дихлоретані (15мл) додавали тіонілхлорид (4мл), реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником і до реакційної суміші додавали диметилформамід (5мл), одержуючи прозорий розчин. Після кипіння впродовж 1,5 годин зі зворотним холодильником розчинник вилучали у вакуумі і надлишок HCl і тіонілхлориду вилучали шляхом упарювання з дихлоретаном.

#### Приклад 44

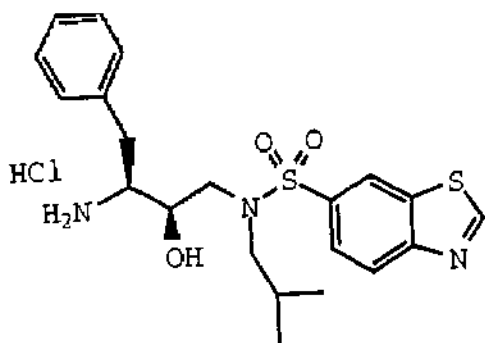
Одержування фенолметилового ефіру 2R-гідрокси-3-[[[1,4-бензодіоксан-6-іл) сульфоніл] (2-метилпропіл) аміно]-1S-(фенілметил) пропілкарбамінової кислоти



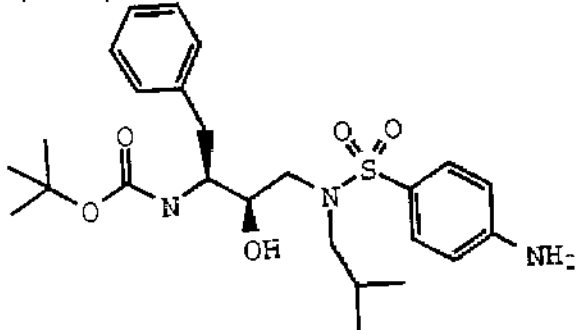
До розчину N-[3S-[[[фенілметоксикарбоніл) аміно]-2R-гідрокси-4-фенілбутил]-N-(2-метилпропіл) аміну (0,5г, 1,35 моля) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5,0мл), що містить  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,35мл, 2,5 моля), додавали 1,4-бензодіоксан-6-сульфонілхлорид (0,34г, 1,45 моля) і змішували при  $0^\circ\text{C}$  впродовж 30хв. Після змішування при кімнатній температурі впродовж 1 години реакційну суміш розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл), промивали холодною 1н HCl (3x20мл), водою (2x20мл), насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (2x20мл) і водою (3x20мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували при зниженому тиску. Утворений залишок очищали за допомогою швидкої хроматографії з використанням 35%-ного  $\text{EtOAc}$  в гексані, одержуючи необхідний продукт у вигляді аморфної твердої речовини білого кольору, що кристалізувалася із MeOH у вигляді білого порошку (0,65г, вихід 84%)  $t_{\text{пл}}$  82-84°C MCBP (FAB) розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$  569,2321 ( $\text{MH}^+$ ), виявлено 569,2323.

#### Приклад 45

Одержування гідрохлориду [2R-гідрокси-3-[[[бензотіазол-6-іл) сульфоніл] (2-метилпропіл) аміно]-1S-(фенілметил) пропіламіну]

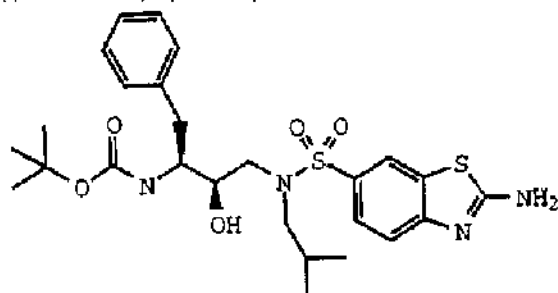


Розділ А Одержування трет-бутилового ефіру [2R -гідрокси -3 - [(4 -амінофенілсульфоніл) (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбаїмінової кислоти



Суміш, що містить 3,7г (9,45 моля) [2R -гідрокси -3 - [(4 -амінофенілсульфоніл) (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбаїмінової кислоти, БОС -ОН (2,33г, 9,45 моля) і триетиламін (0,954г, 9,45 моля) в тетрагідрофурані (60 мл), змішували впродовж 16 годин та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в дихлорметані (200 мл), промивали гідроксидом натрію (1н, 100 мл), лимонною кислотою (5% -ная, 100мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували, одержуючи 1,18г (94%) необхідного продукту у вигляді твердої речовини білого кольору.

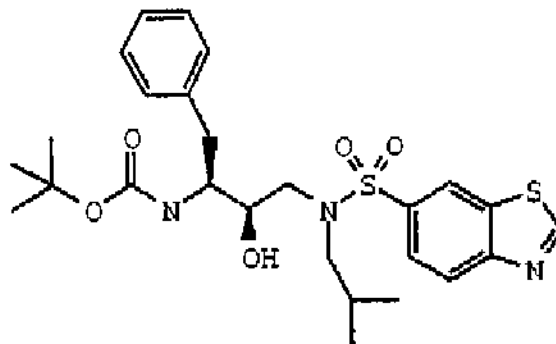
Розділ Б Одержування трет-бутилового ефіру [2R -гідрокси -3 - [(2 -амінобензотіазол -6 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбаїмінової кислоти



Трет-бутиловий ефір [2R -гідрокси -3 - [(4 -амінофенілсульфоніл) (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбаїмінової кислоти (1,12г, 2,279 моля) додавали до ретельно змішаного порошку безводного сульфату міді (4,48г) і тиоціанату калію (5,60г), а після цього додавали безводний метанол (35мл) і утворену темно -коричневу суспензію витримували при температурі кипіння зі зворотним холодильником впродовж 2 годин. Реакційна суміш ставала сірою. Реакційну

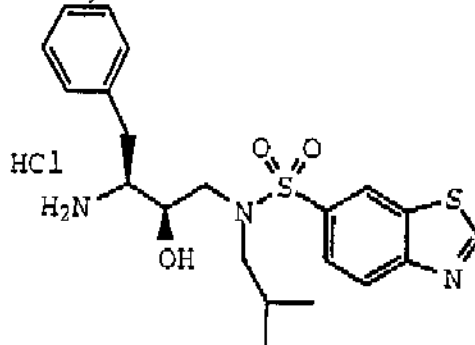
суміш фільтрували, фільтрат розбавляли водою (50мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником. До реакційної суміші додавали етанол, охолоджували і фільтрували. Після концентрації фільтрату одержували залишок, що хроматографували (етилацетат метанол, 90/10) з отриманням 0,80г (78%) сполуки з усуненою захисною групою у вигляді твердої речовини. У цієї сполуки безпосередньо відновлювали захисну групу з використанням наступної методики при кімнатній температурі впродовж 18 годин змішували продукт (2,25г, 5,005 моля), БОС -ОН (1,24 г) і триетиламін (0,505г, 5,005 моля) в тетрагідрофурані (20 мл). Реакційну суміш концентрували, залишок розчиняли в дихлорметані (200мл) і промивали гідроксидом натрію (1н, 100мл), лимонною кислотою (5% -ная, 100мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та концентрували з отриманням залишку, що хроматографували (етилацетат гексан, 3/1), одержуючи 1,8 г (65%) необхідного продукту у вигляді твердої речовини.

Розділ В Одержування трет-бутилового ефіру [2R -гідрокси -3 - [(бензотіазол -6 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбаїмінової кислоти



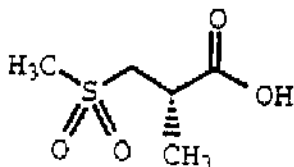
Трет-бутиловий ефір [2R -гідрокси -3 - [(2 -амінобензотіазол -6 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбаїмінової кислоти (1,80г, 3,2755 моля) додавали до розчину ізоамілітриту (0,88мл) в діоксані (20мл) і суміш витримували при 85°C. Після припинення виділення азоту реакційну суміш концентрували і залишок очищали за допомогою хроматографії (гексан етилацетат, 1/1), одержуючи 1,25г (78%) необхідного продукту у вигляді твердої речовини.

Розділ Г Одержування гідрохлориду [2R -гідрокси -3 - [(бензотіазол -6 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбаїмінової кислоти



До трет-бутилового ефіру [2R -гідрокси -3 - [(бензотриазол -6 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілкарбамінової кислоти (1,25г, 2,3385 моля) додавали діоксан/HCl (4н, 10мл), змішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин і концентрували. Надлишок HCl вилучали за допомогою толуолу, одержуючи 1,0г (кількісний вихід) необхідного продукту.

Приклад 46

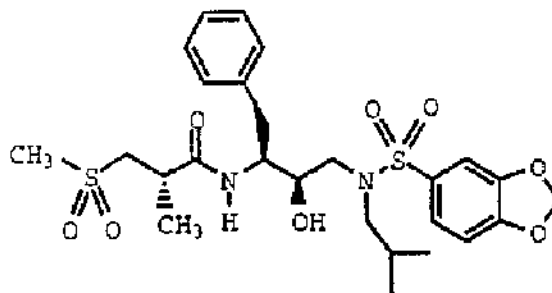


Одержування 2 (S) -метил -3 - (метилсульфоніл) пропіонової кислоти

Розділ А До розчину, що містить 200г (1,23 моля) D - (-) -3 -ацетил -β -меркаптоізомасляної кислоти в 1,0л метанолу, додавали 161,0г (2,47 моля) гідроксиду калію, розчиненого в 500мл метанолу, підтримуючи температуру нижче 10°C охолодженням за допомогою крижаної бані. Після змішування впродовж ще 20хв додавали 117мл (156г, 1,23 моля) диметилсульфату, підтримуючи температуру нижче 20°C. Крижану баню вилучали і суміш змішували ще впродовж 60хв. Соли вилучали фільтрацією, розчинники вилучали при зниженому тиску і додавали етилацетат. Після відділення водного шару його підкислювали концентрованою соляною кислотою, екстрагували етилацетатом, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи 164г (99%) необхідної 2S -метил -3 - (метилтію) пропіонової кислоти, m/e=133 (M -H).

Розділ Б До розчину, що містить 10,0г (74,6 моля) 2S -метил -3 - (метилтію) пропіонової кислоти в 150мл ацетону і 30мл води, охолодженому до 18°C в крижаній бані, додавали 161,8г (263 моля) оксону. Після додавання приблизно половини від всієї кількості продукту температура підвищувалася до 24°C і додавання припиняли, температуру понижували до 18°C, а після цього продовжували додавання. Після змішування впродовж 15хв при 15-20°C баню вилучали і реакційну суміш змішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Тверді продукти фільтрували і промивали ацетоном, фільтрат концентрували до об'єму приблизно 40мл і залишок розчиняли в 200мл етилацетату. Етилацетатний шар сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи 11,4г масла. Це масло розчиняли в мінімальній кількості етилацетату і додавали гексан з метою викликати утворення осаду. Цей опад збирали, одержуючи 6,95г необхідного продукту, m/e=167 (M+H).

Приклад 47



Одержування N - [2R -гідрокси -3 - [(2 -метилпропіл) [(1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] -2S -метил -3 - (метилсульфоніл) пропанаміду

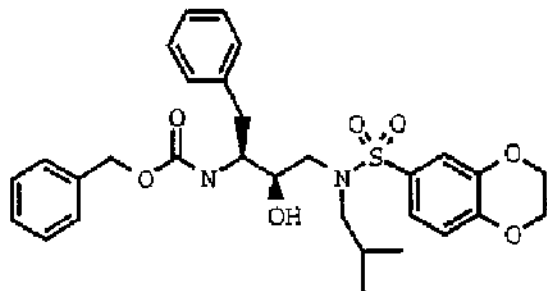
До розчину, що містить 5,0г (30 молей) 2S -метил -3 - (метилсульфоніл) пропіонової кислоти і 6,90г (45 молей) N -гідроксibenзотриазолу в 30мл безводного ДМФ, при 0°C в атмосфері азоту додавали 6,34г (33 моля) ЕДК. Приблизно через 10ху весь ЕДК був розчинений. Через 60хв при 0°C додавали розчин, що містить 15,5г (30 молей) метансульфонату 2R -гідрокси -3 - [(1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіламіну в 30мл безводного ДМФ, заздалегідь нейтралізований за допомогою 3,4мл (31,6 моля) 4 -метилморфоліну. Після витримання впродовж 3 годин при 0°C суміш змішували впродовж ночі (17ч) ДМФ вилучали при зниженому тиску, додавали етилацетат, промивали 5% -ною лимонною кислотою, насиченим бікарбонатом натрію, водою, соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи 16г неочищеного продукту (чистота якого за даними ЖХВР складала 88%) продукт хроматографували на силікагелі, використовуючи суміш від 20% до 80% етилацетату/гексан з отриманням чистого продукту, що перекристалізовували з етилацетату/гексану, одержуючи 8,84 г чистого продукту, t<sub>пл</sub> 131,8-133,8°C.

В альтернативному варіанті до розчину, що містить 35,0г (211 молей) 2S -метил -3 - (метилсульфоніл) пропіонової кислоти і 48,3г (315 молей) N -гідроксibenзотриазолу в 210 мл безводного ДМФ, при 0°C в атмосфері азоту додавали 44,4г (231 моль) ЕДК. Приблизно через 30ху весь ЕДК був розчинений. Після додаткового витримання впродовж 60хв при 0°C додавали розчин, що містить 108,8г (211 молей) метансульфонату 2R -гідрокси -3 - [(1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіламіну в 350мл безводного ДМФ, заздалегідь нейтралізований за допомогою 24мл (22,3г) 4 -метилморфоліну. Після витягу впродовж 2 годин при 0°C суміш змішували впродовж ночі (18ч) ДМФ вилучали при зниженому тиску, додавали 1л етилацетату, промивали 5% -ною лимонною кислотою, насиченим бікарбонатом натрію, водою, соляним розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи 120,4г неочищеного продукту (чистота якого за даними ЖХВР складала 90%). Продукт двічі кристалізували з 750-1000мл абсолютного



етанолу, одержуючи 82,6г необхідного продукту, чистота якого за даними ЖХВР складала >99%

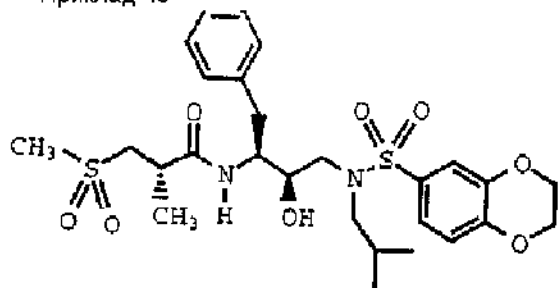
Приклад 48



Одержування 1 - [(2 -метилпропіл) [(1,4 - бензодіоксан -6 -іл) сульфоніл] аміно] -3S - [(фенілметоксикарбоніл) аміно] -4 -фенілбутан -2R -ола

До розчину N - [3S - [(фенілметоксикарбоніл) аміно] -2R -гідрокси -4 -фенілбутил] -N -(2 -метилпропіл) аміну (0,5г, 1,35 моля) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5,0мл), що містить  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,35мл, 2,5 моля), додавали 1,4 -бензодіоксан -6 -сульфонілхлорид (0,34г, 1,45 моля) (отриманий у відповідності зі способом, описаним в EP 583960 A2, 1994) і змішували при 0°C впродовж 30хв. Після змішування при кімнатній температурі впродовж 1 години реакційну суміш розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20мл), промивали холодною 1н  $\text{HCl}$  (3x20мл), водою (2x20мл), насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (2x20мл) і водою (3x20мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували при зниженому тиску. Утворений залишок очищали за допомогою швидкої хроматографії з використанням 35% -ного  $\text{EtOAc}$  в гексані, одержуючи необхідний 1,4 -бензодіоксансульфонамід у вигляді аморфної твердої речовини білого кольору, що кристалізувалась з  $\text{MeOH}$  у вигляді білого порошку (0,65г, вихід 84%)  $t_{\text{пл}}$  82-84°C, МСВР (FAB) розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{H}_2\text{O}_7\text{S}$  569,2321 ( $\text{MH}^+$ ), виявлено 569,2323

Приклад 49

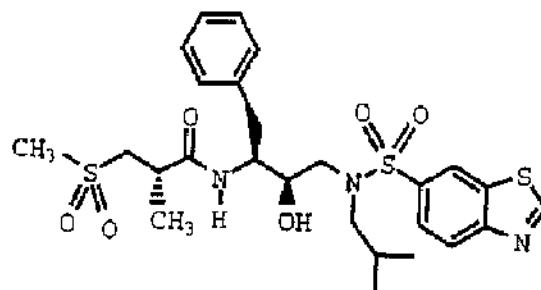


Одержування N - [2R -гідрокси -3 - [(2 -метилпропіл) [(1,4 -бензодіоксан -6 -іл) сульфоніл] аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] -2S -метил -3 - (метилсульфоніл) пропанаміду

Розділ А Розчин, що містить 1 - [(2 -метилпропіл) [(1,4 -бензодіоксан -6 -іл) сульфоніл] аміно] -3S - [(фенілметоксикарбоніл) аміно] -4 -фенілбутан -2R -ол (0,6г, 1,06 моля) в ТГФ (10мл), підрували при тиску 50фунтів/кв дюйм в присутності 10% -ного  $\text{Pd/C}$  (0,4г) впродовж 12 годин при кімнатній температурі. Каталізатор вилучали фільтрацією і фільтрат концентрували при зниженому тиску

Розділ Б Залишок, отриманий в розділі А, розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,0мл) і додавали до охолодженої (до 0°C) суміші, що містить 2 (S) -метил -3 - (метилсульфоніл) пропіонову кислоту (0,2г, 1,2 моля), ГОБТ (0,25г, 1,6 моля) і ЕДК (0,24г, 1,25 моля) в суміші розчинників [ $\text{DMF}$  (2мл) і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2мл)], а після цього змішували при 0°C впродовж 2 годин. Після змішування впродовж 3 годин при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл), промивали холодною 0,5н  $\text{NaOH}$  (2x10мл), водою (3x15мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою швидкої хроматографії на силікагелі з використанням  $\text{EtOAc}$  в якості елюенту, одержуючи необхідний сульфонамід у вигляді аморфного порошку білого кольору (0,5г, 82%),  $R_t=19,9\text{хв}$  МС (FAB)  $m/z$  589 ( $\text{M}+\text{Li}^+$ ), МСВР (FAB) розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$  583,2148 ( $\text{MH}^+$ ), виявлено 583,2115

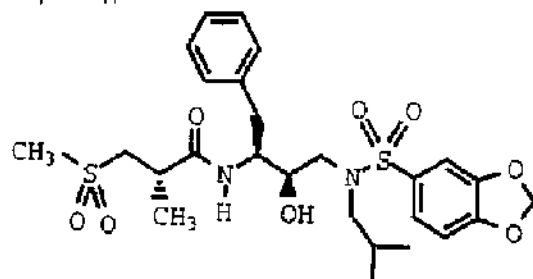
Приклад 50



Одержування N - [2R -гідрокси -3 - [(2 -метилпропіл) [(бензотіазол -5 -іл) сульфоніл] аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] -2S -метил -3 - (метилсульфоніл) пропанаміду

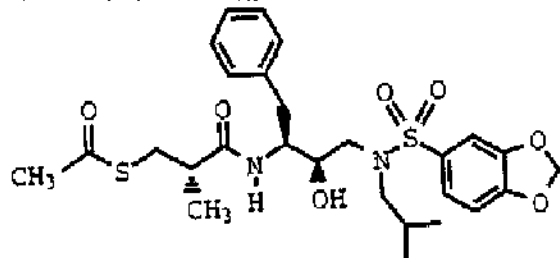
Суміш, що містить 2 (S) -метил -3 - (метилсульфоніл) пропіонову кислоту (0,220г, 1,325 моля), гідроксibenзотриазол (0,178г, 1,325 моля), ЕДК (0,253 г, 1,325 моля) в  $\text{DMF}$  (20 мл), змішували впродовж 1 години при кімнатній температурі. Додавали гідрохлорид [2R -гідрокси -3 - [(бензотіазол -6 -сульфоніл) (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіламіну (0,620г, 1,325 моля), а після цього триетиламін (0,260г, 2,66 моля) і змішували впродовж 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розподіляли між етилацетатом (200мл) і лимонною кислотою (5% -ная, 100мл). Органічний шар промивали насиченим бікарбонатом натрію (100мл), соляним розчином (100мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували. Після хроматографії в етилацетаті гексані (3:1) одержували 0,330г (43%) необхідного продукту у вигляді порошку. Розраховано  $M=581$ , виявлено  $M+\text{Li}=588$

Приклад 51



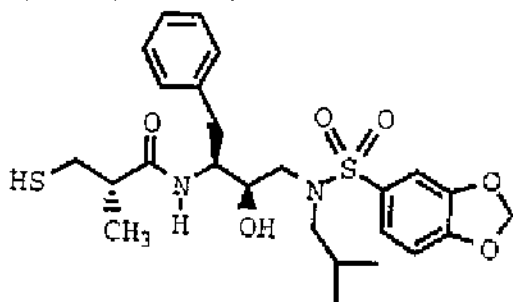
Одержування N - [2R -гідрокси -3 - [(2 - метилпропіл) [(1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] -2S -метил -3 - (метилсульфоніл) пропанаміду

Розділ А. Одержування N - [2R - гідрокси - 3 - [(2 - метилпропіл) [(1,3 - бензодіоксол - 5 - ил) сульфоніл] аміно] - 1S - (фенілметил) пропіл] - 2S - метил - 3 - (ацетилтіо) пропанаміду



N -гідроксibenзотриазол (1,79г, 11,6 моля) додавали до розчину D - (-) -S -ацетил -β - меркаптоізомасляної кислоти (1,26г, 7,8 моля) в 15 мл безводного диметилформаміду і охолоджували в крижаній бані. До охолодженого розчину додавали ЕДК (1,64г, 8,5 моля) і змішували впродовж 30хв. До цієї суміші додавали 2R - гідрокси -3 - [[(1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіламін (3,27г, 7,8 моля) і суміш змішували впродовж 16 годин при кімнатній температурі. Розчинник вилучали, залишок розподіляли між етилацетатом і 5% -ним водним бісульфатом каїю. Органічний шар промивали насиченим бікарбонатом натрію і соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи 4,4г неочищеного продукту у вигляді масла, МС, m/z=571,8 (M+L).

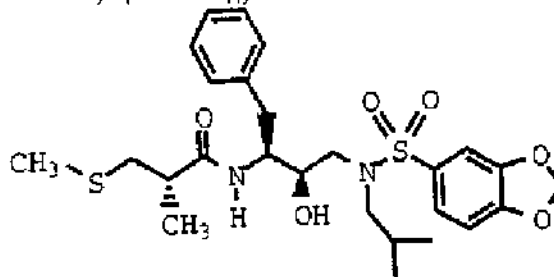
Розділ В. Одержування N - [2R -[глюкози -3 - [(2-метилпропіл) [(1,3 -бензодіоксол -5 -іл)сульфоніл] аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] -2S -метил -3 - меркаптопропанаміду



Розчин S -ацетильної сполуки, отриманого в розділі А ((4,29г, 7,8 моля), в 100мл безводного метанолу охолоджували в крижаній бані Розчин барботували безводним аміаком впродовж 1хв Розчин закривали пробкою і змішували при кімнатній температурі впродовж 5 годин Вміст концентрували на роторному випарникові і залишок розчиняли в етилацетаті Органічну фракцію промивали водою і соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи 3,9г вільного меркаптану, що використовували без очищення

Розділ В Одержування N - [2R - гідрокси -3 - [(2 - метилпропіл) [(1,3 - бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] -2S -метил -3 -

(метилтію) пропанаміду

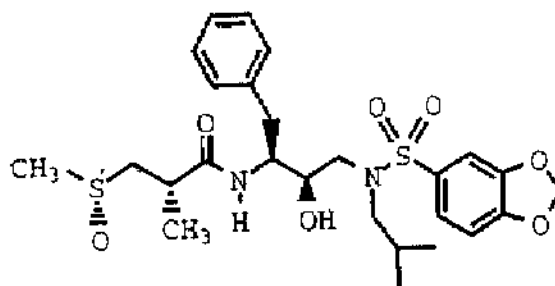


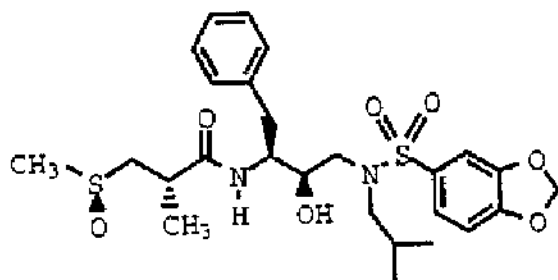
Розчин, що містить 1,65г (3,15 моля) меркаптану, отриманого в розділі Б, в 25мл тетрагідрофурану, охолоджували в крижаній бані. До цього охолодженого розчину додавали 0,52г (3,52 моля) ДБУ, а після цього 0,22мл (3,5 моля) метилйодиду і через 5хв виплучали крижану баню. Після витримки впродовж декількох годин при кімнатній температурі вміст концентрували на ротаторному випарникові і залишок розчиняли в етилацетаті. Органічну фазу промивали бісульфатом каплі, бікарбонатом натрію і соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи 1,48г неочищеного продукту у вигляді піни білого кольору.

Розділ Г Одержування N - [2R -гідрокси -3 - ([2 -метилпропіл) [1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] -2S -метил -3 - (метилсульфоніл) пропанаміду

До розчину тіометилевого ефіру (440г, 0,8 моля), отриманого вище в розділі В, в 10мл метанолу додавали 1,52г (24,0 моля) оксону, а після цього 10 мл води Суспензію змішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин Суміш концентрували на роторному випарникові, розбавляли 50мл води і екстрагували етилацетатом Органічний шар промивали бікарбонатом натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи 390мг неочищеного сульфону Після очищення за допомогою швидкої хроматографії з використанням в якості елюенту етилацетату гексану (1:1) одержували 330мг необхідної сполуки, МС,  $m/z=515,4$  (M+Li)

### Приклад 52

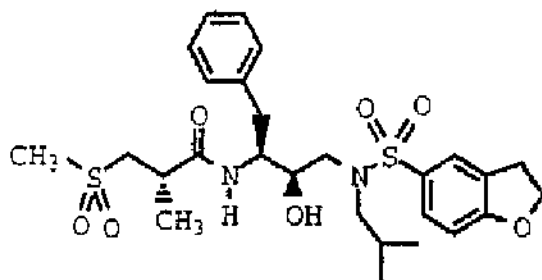




Одержування N - [2R -гідрокси -3 - [(2 - метилпропіл) [(1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] -2S -метил -3 - (метилсульфініл) пропанаміду

До розчину N - [2R -гідрокси -3 - [(2 - метилпропіл) [(1,3 -бензодіоксол -5 -іл) сульфоніл] аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] -2S -метил -3 - (метилсульфініл) пропанаміду (1,04г, 1,94 моля) в 10 мл крижаної оцтової кислоти додавали при змішуванні 220мг (1,94 моля) 30% -ного перекису водня. Через 1 годину реакцію припиняли розчиненням водою і нейтралізацією за допомогою обережного додавання насиченого бікарбонату натрію. Утворену водну суспензію екстрагували етилацетатом і органічну фазу промивали 5% -ним водним бісульфатом калію. Етилацетатний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи суміш діастереомерних сульфоксидів. Після розподілу двох діастереомерів за допомогою швидкої хроматографії, що проводилася обережно, одержували 250мг найбільш рухомого ізомеру 1 і 250мг менш рухомого ізомеру 2, а також 400мг суміші, МС ізомеру 1  $m/z=559,3$  (M+Li) і ізомеру 2  $m/z=559,3$

Приклад 53

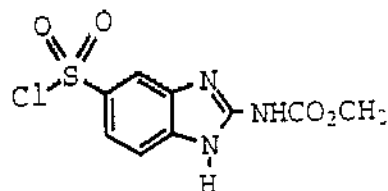


Одержування N - [2R -гідрокси -3 - [(2 - метилпропіл) [(2,3 -бензофуран -5 -іл) сульфоніл] аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] -2S -метил -3 - (метилсульфініл) пропанаміду

До розчину 2 (S) -метил -3 - (метилсульфініл) пропанаміду (0,170г, 1 моль) в 5 мл безводного диметилформаміду додавали 1,5 еквіваленту N -гідроксисбензотриазолу і розчин охолоджували в крижаній бані. До цього охолодженого розчину додавали 0,19г (1,0 моль) ЕДК і розчин змішували впродовж 30хв. До отриманого розчину додавали 2R -гідрокси -3 - [[(2,3 -дигідробензофуран -5 -іл) сульфоніл] (2 - метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіламін (0,418г, 1,0 моль) і реакційну суміш змішували впродовж 16 годин. Вміст концентрували на роторному випарнику і залишок розчиняли в етилацетаті, промивали 5% -ним водним

бісульфатом калію, насиченим водним бікарбонатом натрію і соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи неочищений продукт у вигляді масла. За допомогою швидкої хроматографії ( $\text{SiO}_2$ ) з використанням як елюенту етилацетату гексану (1:1) одержували очищений продукт МС,  $m/z=573,5$

Приклад 54

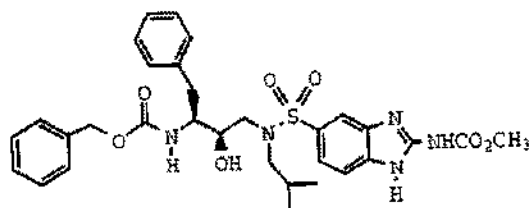


Одержування 5 -хлорсульфоніл -2 - карбометоксіамінобензimidазолу

Розчин 2 -карбометоксіамінобензimidазолу (5,0г, 0,026 моля) в хлорсульфоновій <sup>1</sup>кислоті (35,00мл) змішували при 0°C впродовж 30хв і при кімнатній температурі впродовж 3-годин. Отриману реакційну суміш темного кольору зливали на суміш лід/вода (200мл) і змішували при кімнатній температурі впродовж 30хв. Утворений опад фільтрували і промивали холодною водою (500 мл). Тверду речовину сушили впродовж ночі в глибокому вакуумі в екзикаторі над гранулами NaOH, одержуючи 5 -хлорсульфоніл -2 - карбометоксіамінобензimidазол (5,9г, 78%) у вигляді сірого порошку. <sup>1</sup>H -ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3,89 (s, 3H), 7,55 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,88 (s, 1H) (Патент Німеччини DE 3826036)

Приклад 55

Одержування феніл метилового ефіру N - [2R -гідрокси-3 -[(N1 -[(2 -карбометоксіамінобензimidазол -5 -іл) сульфоніл] -N<sup>1</sup> - (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] карбамінової кислоти

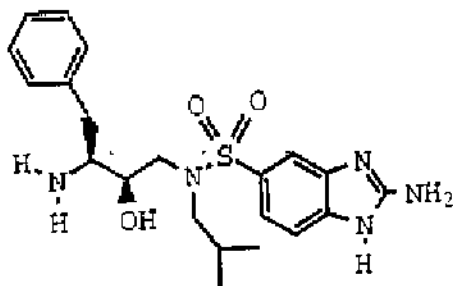


До холодного розчину N - [3S - [(фенілметоксикарбоніл) аміно] -2R -гідрокси -4 - фенілбутил] -N - (2 -метилпропіл) аміну (5,0г, 13,5 моля) в дихлорметані (70мл) додавали триетиламін (5,95г, 54,0 моля), а після цього невеликими порціями додавали 5 -хлорсульфоніл -2 -карбометоксіамінобензimidазол (4,29г, 14,85 моля) у вигляді твердої речовини. Реакційну суміш змішували при 0°C впродовж 30хв, а після цього при кімнатній температурі впродовж 2,5 годин, після чого реакція з аміноспиртом була завершена. Суміш охолоджували, фільтрували і фільтрат концентрували. Отриманий залишок розчиняли в EtOAc (200мл), промивали послідовно холодною 5% -ною лимонною кислотою (3x50мл), насиченим водним бікарбонатом натрію (3x50мл) і водою (3x100мл), а після цього сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),

концентрували і сушили у вакуумі. Залишок розтирали з метанолом, охолоджували, фільтрували і промивали MeOH-EtOAc (1:1, за об'ємом) і сушили в ексікаторі, одержуючи чистий фенолметилловий ефір N - [2R-гідрокси-3 - [N1 - [(2-карбометоксіамінобензімідазол -5 -іл) сульфоніл] - N1' - (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] карбаїнової кислоти (6,02г, 72%) у вигляді порошку світло-коричневого кольору МС (FAB) m/z=630 (M+L), МСВР розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S (M+H) 624,2492, виявлено 624,2488

#### Приклад 56

Одержування 2R -гідрокси -3 - [(2 -амінобензімідазол -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіламіну

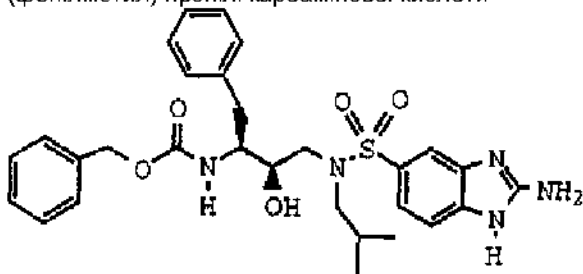


Розчин фенолметилового ефіру N - [2R - гідрокси -3 - [N1' - [(карбометоксіамінобензімідазол -5 -іл) сульфоніл] - N1' - (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] карбаїнової кислоти (0,36г, 0,58 моля) в 2,5н метанольному розчині

KOH (2,00мл) витримували при температурі 70°C в атмосфері азоту впродовж 3 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (10мл) і екстрагували EtOAc (3x15мл). Об'єднані органічні екстракти промивали соляним розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували. Утворився залишок очищали за допомогою ЖХВР з зворнутою фазою, використовуючи градієнт від 10 до 90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (30хв) при швидкості потоку 70мл/хв. Відповідні фракції об'єднували і висушували при заморожуванні, одержуючи чистий 2R -гідрокси -3 - [(2 -амінобензімідазол -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіламін (0,22г, 58%) у вигляді порошку білого кольору МС (FAB) m/z=432 (M+H), МСВР розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M+H) 432,2069, виявлено 432,2071

#### Приклад 57

Одержування фенолметилового ефіру N - [2R - гідрокси 3 - [(2 -амінобензімідазол -5іл) сульфонал] - (2-метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропілі карбаїнової кислоти

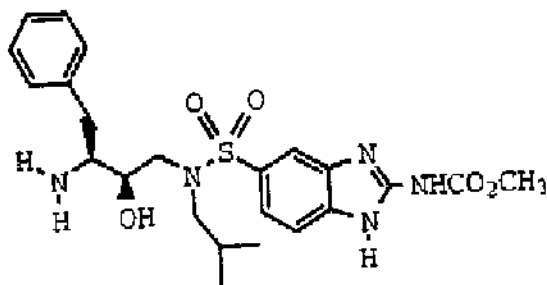


До розчину, що містить 2R -гідрокси -3 - [(2 -амінобензімідазол -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіламін

(0,22г, 0,33 моля) в ТГФ (3,00мл), додавали триетиламін (0,11г, 1,1 моля) і бензілоксикарбонілсукцинімід (0,09г, 0,36 моля) і реакційну суміш змішували при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Розчин концентрували і залишок розподіляли між EtOAc (15мл) і насиченим водним бікарбонатом натрію. Органічну фазу промивали соляним розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували. Утворений залишок очищали за допомогою ЖХВР із зворнутою фазою, використовуючи градієнт від 10 до 90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (30хв) при швидкості потоку 70мл/хв. Відповідні фракції об'єднували і висушували при заморожуванні, одержуючи чистий фенолметилловий ефір N - [2R - гідрокси -3 - [(2 -амінобензімідазол -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] карбаїнової кислоти (0,12г, 61%) у вигляді порошку білого кольору МС (FAB) m/z=586 (M+H), МСВР розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 586,2437 (M+H), виявлено 586,2434

#### Приклад 58

Одержування 2R -гідрокси -3 - [(2 -карбометоксіамінобензімідазол -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіламіну



Розчин фенолметилового ефіру N - [2R - гідрокси-3 - [N1' - [(2 -карбометоксіамінобензімідазол -5 -іл) сульфоніл] - N1' - (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіл] карбаїнової кислоти (2,5г, 0,4 моля) в MeOH (10мл) і ТГФ (50мл) підрували в присутності 10% -ного Pd/C (1,2г) при кімнатній температурі і тиску 60фунтів/кв дюйм впродовж 16 годин. Катализатор вилучали шляхом фільтрації і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Утворений залишок розтирали з простим ефіром і фільтрували. Отриману таким чином тверду речовину промивали простим ефіром і сушили у вакуумі, одержуючи чистий 2R -гідрокси -3 - [(2 -карбометоксіамінобензімідазол -5 -іл) сульфоніл] (2 -метилпропіл) аміно] -1S - (фенілметил) пропіламін (1,5г, 77%) у вигляді білого порошку Rt=12,8хв, МС (FAB) m/z=490 (M+H), МСВР розрахована для C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 490,2124 (M+H), виявлена 490,2142

#### Приклад 59

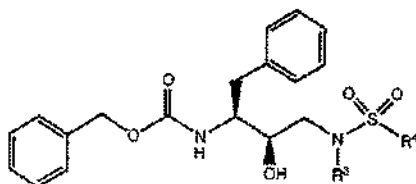


метанолу охолоджували в крижаній бані. Розчин барботували безводним аміаком впродовж 1хв. Розчин закривали пробкою і змішували при кімнатній температурі впродовж 5 годин. Вміст концентрували на роторному випарникові і залишок розчиняли в етилацетаті. Органічну фракцію промивали водою і соляним розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи 3,9г (95,6%) вільного меркаптану, що використали без подальшого очищування, МС, m/z=529,8 (M+Li).

Приклад 62

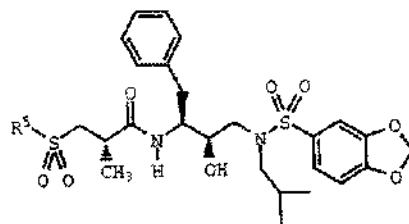
За способами, описаним в попередніх прикладах, можуть бути отримані сполуки, наведені в таблицях 2-8

Таблиця 2



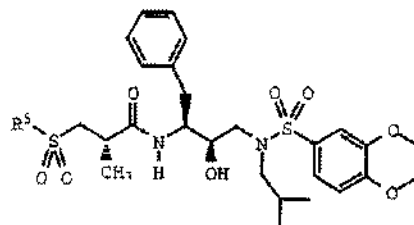
№№	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1	Ізобутил	2-метил-1,3-бензодіоксол-5-іл
2	Ізобутил	2-метил-1,3-бензодіоксол-5-іл
3	Циклопентилметил	2-метил-1,3-бензодіоксол-5-іл
4	Циклогексилметил	2-метил-1,3-бензодіоксол-5-іл
5	Циклопентилметил	1,3-бензодіоксол-5-іл
6	Циклогексилметил	1,3-бензодіоксол-5-іл
7	Циклопентилметил	Бензофуран-5-іл
8	Циклогексилметил	Бензофуран-5-іл
9	Циклопентилметил	2,3-дигідробензофуран-5-іл
10	Циклогексилметил	2,3-дигідробензофуран-5-іл
11	Ізобутил	1,3-бензодіоксол-5-іл
12	Ізобутил	Бензофуран-5-іл
13	Ізобутил	2,3-дигідробензофуран-5-іл
14	Ізобутил	1,4-бензодіоксан-6-іл
15	Ізоамил	1,3-бензодіоксол-5-іл
16	Ізоамил	2,3-дигідробензофуран-5-іл
17	Ізоамил	1,4-бензодіоксан-6-іл
18	Ізобутил	Бензотіазол-6-іл
19	Ізобутил	2-амінобензотіазол-6-іл
20	Ізобутил	Бензоксазол-5-іл
21	Циклопентилметил	2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл
22	Циклогексилметил	2,2-дифтор-1,3-бензодіоксол-5-іл

Таблиця 3А



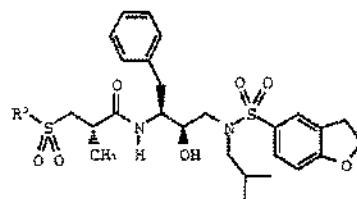
№№	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
	CH <sub>3</sub> -	Ph -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	3-пропіл

Таблиця 3Б



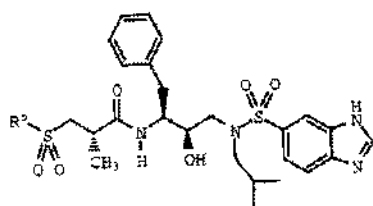
№№	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
	CH <sub>3</sub> -	Ph -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	3-пропіл

Таблиця 3В



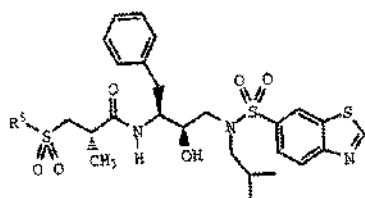
№№	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
	CH <sub>3</sub> -	Ph -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	3-пропіл

Таблиця 3Г



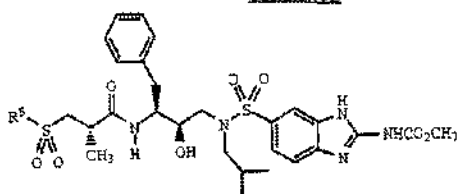
№№		R <sup>3</sup>
	CH <sub>3</sub> -	Ph -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	3-пропіл

Таблиця 3Д



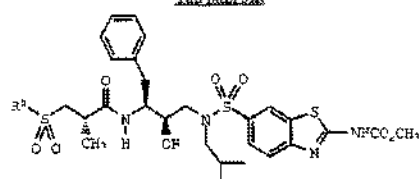
№№		R <sup>3</sup>
	CH <sub>3</sub> -	Ph -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	3-пропіл

Таблиця 3Е



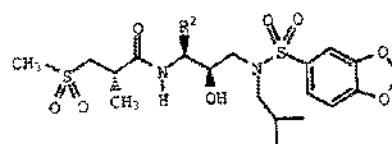
№№		R <sup>3</sup>
	CH <sub>3</sub> -	Ph -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	3-пропіл

Таблиця 3Ж



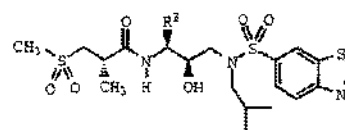
№№		R <sup>3</sup>
	CH <sub>3</sub> -	Ph -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	3-пропіл

Таблиця 4А



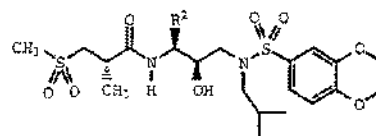
№№		R <sup>2</sup>
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	(4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(нафт-2-іл)CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub> -
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SCH <sub>2</sub> -
	(4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	(нафт-2-іл)SCH <sub>2</sub> -

Таблиця 4Б



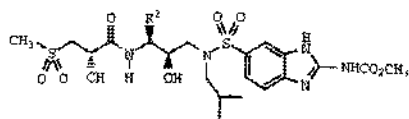
№№		R <sup>2</sup>
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	(4-FC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(нафт-2-іл)CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub> -
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SCH <sub>2</sub> -
	(4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	(нафт-2-іл)SCH <sub>2</sub> -

Таблиця 4В



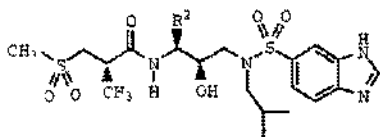
№№		R <sup>2</sup>
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	(4-FC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(нафт-2-іл)CH <sub>2</sub> -
	CH <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub> -
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SCH <sub>2</sub> -
	(4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	(нафт-2-іл)SCH <sub>2</sub> -

Таблица 4Г



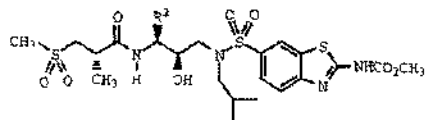
№№	R <sup>2</sup>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	(4-FC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) CH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(нафт-2-ил) CH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SCH <sub>2</sub> -
(4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) CH <sub>2</sub> -	(нафт-2-ил) SCH <sub>2</sub> -

Таблица 4Д



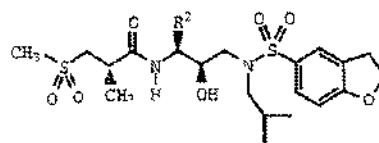
№№	R <sup>1</sup>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	(4-FC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) CH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(нафт-2-ил) CH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SCH <sub>2</sub> -
(4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) CH <sub>2</sub> -	(нафт-2-ил) SCH <sub>2</sub> -

Таблица 4Е



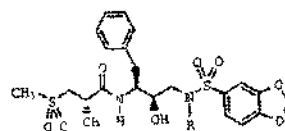
№№	R <sup>2</sup>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	(4-FC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) CH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(нафт-2-ил) CH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SCH <sub>2</sub> -
(4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) CH <sub>2</sub> -	(нафт-2-ил) SCH <sub>2</sub> -

Таблица 4Ж



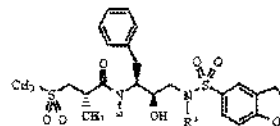
№№	R <sup>1</sup>
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	(4-FC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) CH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(нафт-2-ил) CH <sub>2</sub> -
CH <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub> -
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SCH <sub>2</sub> -
(4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) CH <sub>2</sub> -	(нафт-2-ил) SCH <sub>2</sub> -

Таблица 5А



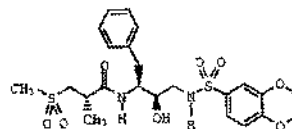
№№	R <sup>2</sup>
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	...
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	...
CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) -	...
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	...

Таблица 5Б



№№	R <sup>1</sup>
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	...
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	...
-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) -	...
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	...

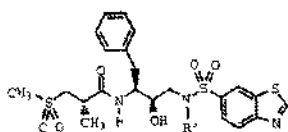
Таблица 5В



№№	R <sup>1</sup>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	...
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	...
CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) -	...
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	...

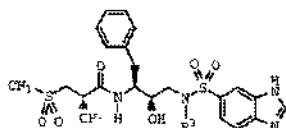


Таблица 5Г



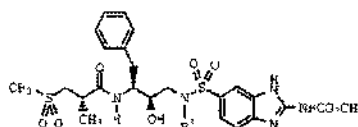
№№	R <sup>3</sup>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	

Таблица 5Д



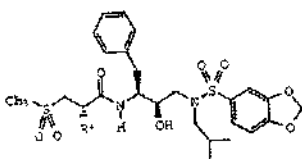
№№	R <sup>1</sup>
-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	

Таблица 5Е



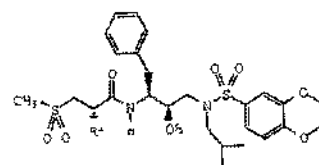
№№	R <sup>3</sup>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	

Таблица 5А



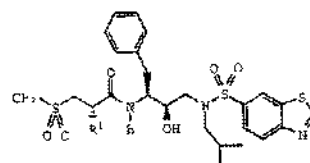
№№	R <sup>1</sup>

Таблица 6Б



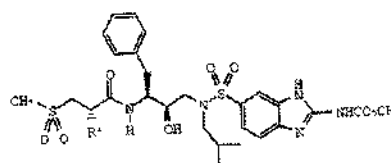
№№	R <sup>1</sup>

Таблица 6В



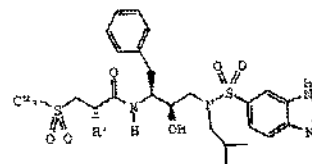
№№	R <sup>1</sup>

Таблица 6Г



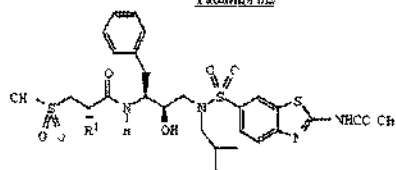
№№	R <sup>1</sup>

Таблица 6Д



№№	R <sup>1</sup>

Таблица 6Е



Абзац

R

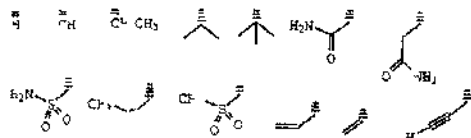
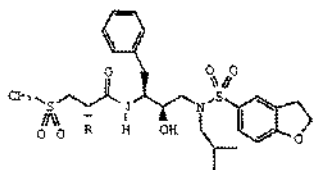


Таблица 6Ж



Абзац

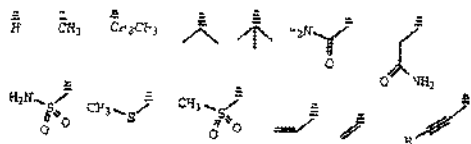
R<sup>1</sup>

Таблица 7

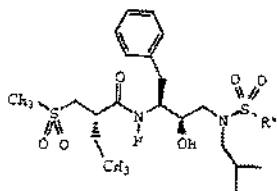
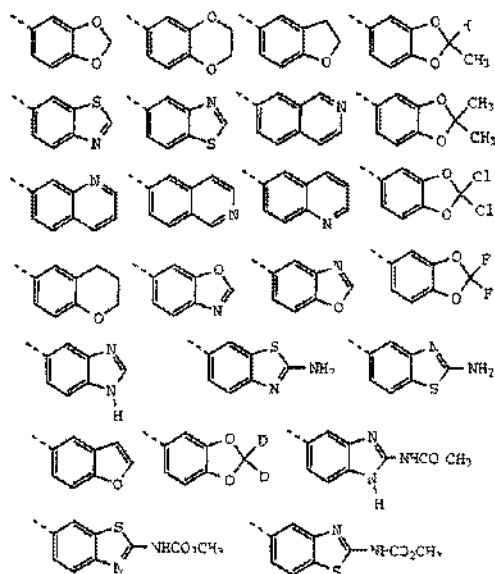
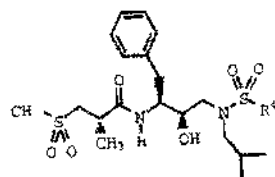
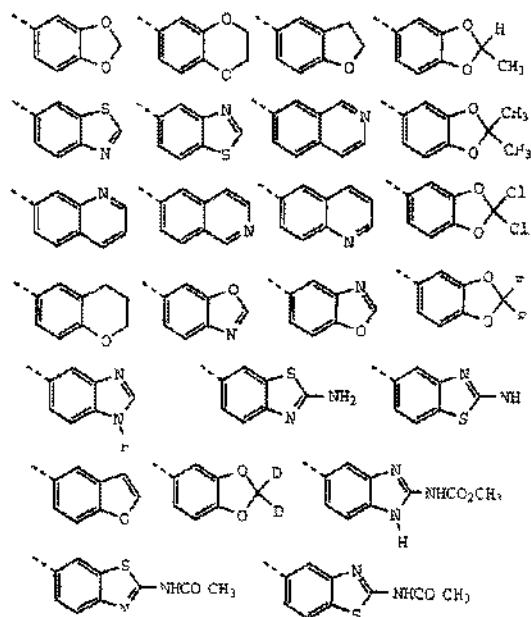
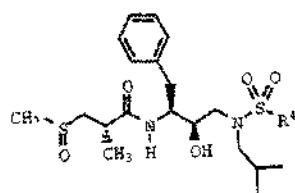
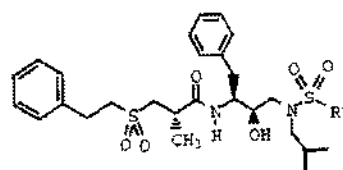
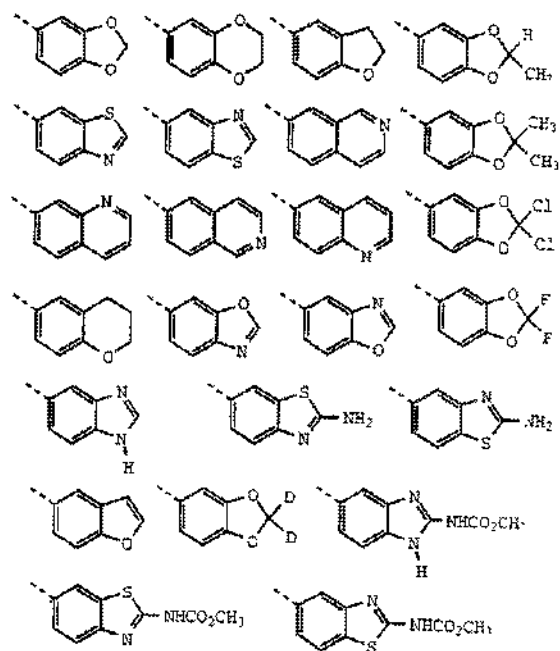
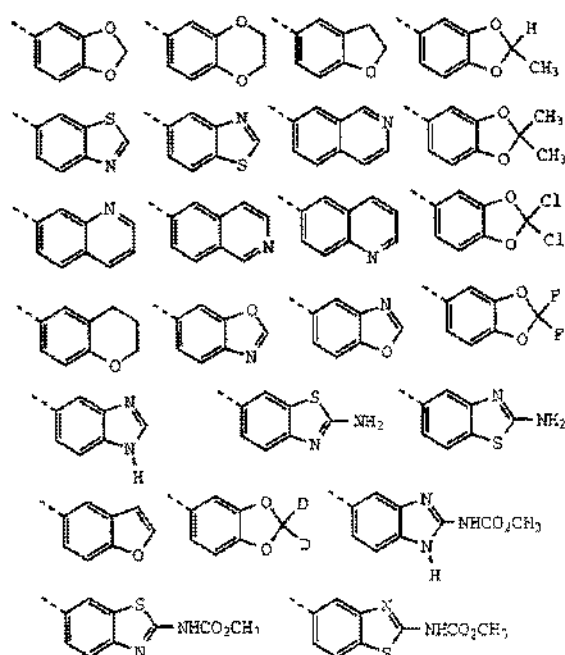
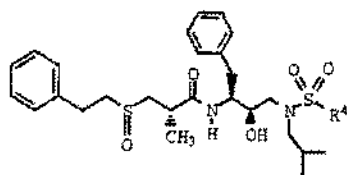
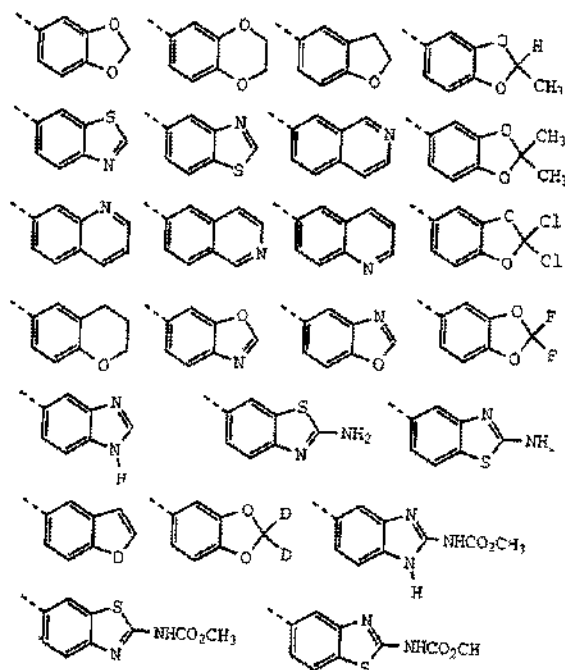
R<sup>4</sup>

Таблица 8А

R<sup>4</sup>

 $\mathbb{R}^q$ 
$$\mathbb{R}^4$$


Таблиця 8Г

R<sup>4</sup>

## Приклад 62

Сполуки за даним винаходом ефективні як інгібітори протеази ВІЛ. На основі даних, отриманих з використанням ферментативного аналізу, як описано нижче, сполуки, вказані в прикладах в даному описі, виявили властивість інгібувати фермент ВІЛ. Сполуки, яким надаться перевага, за даним винаходом і розраховані для них значення IC<sub>50</sub> (концентрація, що викликає 50% -не інгібування, тобто концентрація, при якій сполука -інгібітор знижує ферментативну активність на 50%) наведені в таблицях 20 і 21. Нижче описаний спосіб ферментативного аналізу. Субстратом є 2 -Ile -Nle -Phe (p -NO<sub>2</sub>) -Gln -ArgNH<sub>2</sub>. В якості позитивного контролю використали MVT -101 [Miller, M та ін., Science, 246, 1149 (1989)].

Умови аналізу були наступними:

Буфер для аналізу 20mM фосфат натрію, pH6,4

20% гліцерину

1mM ЕДТК

1mM ДТТ

0,1% CHAPS

Вищезазначений субстрат розчиняли в ДМСО, а після цього 10-кратно розбавляли буфером для

аналізу. Кінцева концентрація субстрату при аналізі складала 80мкМ. Протеазу ВІЛ розбавляли буфером для аналізу до отримання кінцевої концентрації ферменту 12,3нМ, виходячи з молекулярної маси 10780.

Кінцева концентрація ДМСО складала 14%, а кінцева концентрація гліцерину складала 18%. Сполуки, що тестуються, розчиняли в ДМСО і розчиняли в ДМСО до отримання 10-кратної концентрації, що тестується, додавали 10мкл препарату ферменту, продукти змішували і після цього суміш інкубували при температурі навколишнього середовища впродовж 15хв. Ферментативна реакція починалася при додаванні 40 мкл субстрату. Збільшення флуоресценції визначали в 4 моменти часу (0, 8, 16 і 24хв) при температурі навколишнього середовища. Кожен аналіз проводили в двох лунках.

Попередні приклади можуть бути повторені з таким же успіхом при заміні всіх або конкретних описаних реагентів і/або умов проведення операцій за даним винаходом у порівнянні з наведеними в попередніх прикладах.

## Приклад 63

Ефективність різних сполук визначали вищезазначеним способом ферментативного аналізу і способом СЕМ -клітинного аналізу. Спосіб визначення інгібування ВІЛ сильною заражених клітин є колориметричним способом, оснований на автоматичному визначенні тетразолію і відповідає способу, описаному у Pauwles та ін. В J Virol Methods, 20, 309 -321 (1988). Дослід проводили в 96 -лункових планшетах для культури тканини СЕМ -клітини, клітини лінії CD4<sup>+</sup>, вирощували в середовищі RPMI -1640 (фірма Gibco), доповненої 10% -ною фетальною телячою сироваткою, і після цього обробляли полібреном (2мкг/мл). В кожній лунці планшета для культури тканини розміщували по 80мкл середовища, що містить 1х10<sup>4</sup> клітин. В кожну лунку додавали по 100 мкл сполуки, що тестується, розчиненої в середовищі для культури тканини, для досягнення необхідної кінцевої концентрації (або додавали середовище без сполуки, що тестується, для контролю) і клітини інкубували при 37°C протягом 1 години. Заморожену культуру ВІЛ-1 розбавляли живильним середовищем до концентрації 5х10<sup>4</sup> TCID<sub>50</sub> на мл (TCID<sub>50</sub> означає дозу вірусу, при якій відбувається зараження 50% клітин в культурі тканини) і в лунки, що містять тестовані сполуки а також в лунки, що містять тільки середовище (заражене контрольними клітинами), додавали по 20мкл зразка вірусного препарату (що містить 1000 TCID<sub>50</sub> вірусу). До декількох лунок додавали живильне середовище без вірусу (не заражені контрольні клітини). Крім того, властиву тестованій сполуці токсичність визначали шляхом додавання до декількох лунок, які містять тестовані сполуки середовища без вірусу. В цілому планшети для культури тканини містили наступні експериментальні добавки:

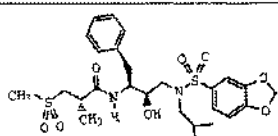
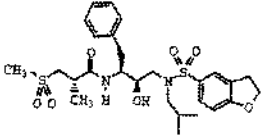
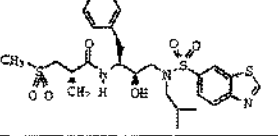
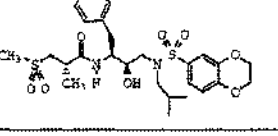
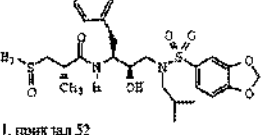
	Клітини	Ліки	Вірус
1	+	-	-
2	+	+	-
3	+	-	+

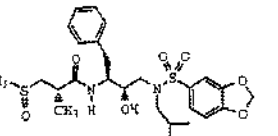
4	+	+	+
---	---	---	---

В експериментах 2 і 4 кінцеві концентрації тестованих сполук становили 1, 10, 100 і 500 мкг/мл. В якості позитивного лікарського контролю включали або азидотимідин (АЗТ), або дидезоксінозин (ДДІ). Тестуємі сполуки розчиняли в ДМСО і розбавляли живильним середовищем таким чином, щоб кінцева концентрація ДМСО в кожному варіанті не перевищувала 1,5%. ДМСО додавали в усі контрольні лунки у відповідній концентрації.

Після додавання вірусу клітини інкубували впродовж 7 днів при 37°C у вологій атмосфері, що містить 5% CO<sub>2</sub>. Тестуємі сполуки могли додаватися при необхідності в 0,2 і 5 днів. На 7-й день після зараження клітини в кожній лунці ресуспендували і брали для аналізу як зразок по 100 мкл суспензії кожної лунки. До кожних 100 мкл клітинної суспензії додавали по 20 мкл розчину (5 мкг/мл) бромиду 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолію (MTT) і клітини інкубували протягом 4 годин при 27°C в атмосфері, що містить 5% CO<sub>2</sub>. Під час інкубації MTT метаболічне відновлюється живими клітинами, що призводить до утворення в клітині пофарбованого формазанового продукту. Для лізису клітин до кожного зразка додавали 100 мкл 10%-ного додецилсульфату натрію в 0,01 N HCl і зразки інкубували протягом ночі. Абсорбцію при довжині хвилі 590 нм визначали для кожного зразка, використовуючи мікропланшетний рідер типу Molecular Devices. Дані про абсорбцію для кожного набору лунок порівнювали для оцінки контрольного вірусного зараження, реакції не заражених контрольних клітин, а також цитотоксичності і протівірусної активності тестуємої сполуки.

Таблиця 9

№№	Сполуки	IC <sub>50</sub> (нМ)	EC <sub>50</sub> (нМ)
1		2	20
2		2	28
3		3	26
4		2	12
5	 Ізомер 1, приклад 52	2	52

№№	Сполуки	IC <sub>50</sub> (нМ)	EC <sub>50</sub> (нМ)
6	 Ізомер 2, приклад 52	7	80

Сполуки за даним винаходом є ефективними антивірусними сполуками і, зокрема, як вказано вище, ефективними інгібіторами ретровірусів. Так, сполуки за винаходом ефективні в якості інгібіторів протеази ВІЛ. Можна припустити, що сполуки за винаходом також будуть інгібувати інші ретровіруси, такі, як інші віруси підсмейства Lentivirinae, зокрема, інші штамми ВІЛ, наприклад, ВІЛ-2, вірус лейкемії Т-клітини людини, респіраторне синцитіальний вірус, мавп'ячий вірус імунodefіциту, вірус котячої лейкемії, котячий вірус імунodefіциту, гепандавірус, цитомегаловірус і пікорнавірус. Таким чином, сполуки за винаходом ефективні для лікування, профілактики ретровірусних інфекцій і/або для запобігання розповсюдженню ретровірусних інфекцій.

Запропоновані сполуки також ефективні для запобігання зростання ретровірусів в розчині. Кольтури клітин як людини, так і тваринних, такі, як культури Т-лімфоцитів, використовували для різноманітних добре відомих цілей, наприклад, в дослідженнях і для діагностики, включаючи калібрування і контроль. Сполуки за винаходом до або під час росту і зберігання культури клітин.

можуть бути додані до живильного середовища для клітин в ефективній концентрації для запобігання неочікуваної або непотрібної реплікації ретровірусу, який через необережність, ненавмисне або навмисне може бути присутнім в клітинній культурі. Вірус може з самого початку бути присутнім у клітинній культурі, наприклад, відомо, що ВІЛ існує в Т-лімфоцитах людини до виявлення його в крові або до виділення вірусу. Таке застосування запропонованих сполук запобігає ненавмисному або такому, що відбувається внаслідок необережності, впливові потенційно небезпечного ретровірусу на дослідника або лікаря.

Сполуки за даним винаходом можуть нести один або декілька асиметричних атомів вуглецю і внаслідок цього можуть існувати в формі оптичних ізомерів, а також у формі їх рацемічних або нерацемічних сумішей. Оптичні ізомери можуть бути отримані шляхом розподілу рацемічних сумішей відповідно до узвичаєних способів, наприклад, шляхом утворення діастереоізомерних солей при обробці оптично активною кислотою або основою (прикладом відповідних кислот є винна, діацетилвинна, дибензолвинна, дитолуолвинна і камфорсульфо кислота) і наступного розподілу суміші діастереоізомерів кристалізацією з наступним вивільненням з цих солей оптично активних основ. Різні способи розподілу оптичних ізомерів включають застосування хіральної хроматографії на колонках, оптимізованих для максимізації розподілу енантіомерів. Інший спосіб включає синтез ковалентних діастереоізомерних молекул шляхом взаємодії сполуки за формулою I з оптично чистою кислотою в активованій формі або з оптично чистим ізоціанатом. Синтезовані діастереоізомери можуть бути поділені звичайними способами, такими, як хроматографія, перегонка, кристалізація або сублімація, з наступним гідролізом для вивільнення енантіомерно чистої сполуки. Оптично активні сполуки за формулою I також можуть бути отримані при використанні оптично активних вихідних продуктів. Ці ізомери можуть бути присутніми в формі вільної кислоти, вільної основи, складного ефіру або солі.

Сполуки за винаходом можуть застосовуватися в формі солей, похідних неорганічних або органічних кислот. Ці солі включають, але не обмежені ними, наступні: ацетат, адипат, альбінат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, дигліколат, циклопентанпропіонат, додецилсульфат, етансульфонат, глюкогептаноат, гліцерофосфат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, фумарат, гідрохлорид, гідробромід, гідрододид, 2-гідроксіетансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, сукцинат, тартрат, тіоціанат, тозилат, мезилат і ундеканат. Крім того, основні азотмісткі групи можуть бути кватернізовані за допомогою таких агентів, як (нижчий) алкілгалогеніди, наприклад, метил-, етил-, пропіл- і бутілхлориди,

-броміди і -йодиди, діалкілсульфати типу диметил-, діетил-, дибутил- і діамилсульфатів, галогеніди з довгим ланцюгом, такі, як децил-, лаурил-, миристил- і стеарилхлориди, -броміди і -йодиди, араалкілгалогеніди типу бензил- і фенетилбромідів тощо. При цьому одержують водо- або маслорозчинні або -диспергуючі продукти.

Приклади кислот, що можуть застосовуватися для отримання фармацевтичне прийнятних кислотно-адитивних солей, включають такі неорганічні кислоти, як соляна кислота, сірчана кислота і фосфорна кислота, і такі органічні кислоти, як щавлева кислота, малеїнова кислота, янтарна кислота і лимонна кислота. Інші приклади включають солі з лужними металами або лужно-земельними металами, такими як натрій, калій, кальцій або магній, або з органічними основами.

Загальна добова доза, яку вводять пацієнту у вигляді разової або розділеної доз, може кількісно складати, наприклад, від 0,001 до 10 мг/кг ваги тіла на день і звичайно складає від 0,01 до 1 мг. Композиції уніфікованих доз можуть містити таку кількість її частин, щоб вони складали добову дозу.

Кількість діючої речовини, що може знаходитися в поєднанні з носіями для отримання форми добової дози, може варіюватися в залежності від пацієнта, якому необхідне лікування, і конкретного способу введення.

Схему прийому лікарського засобу для лікування хворобливого стану за допомогою сполук I або композицій за винаходом вибирають в залежності від різноманітних чинників, такі як тип, вік, вага, стать, дієта і медичний стан пацієнта, серйозність захворювання, шлях вступу, від фармакологічних чинників, таких, як активність, ефективність, фармакокінетичні і токсикологічні особливості конкретної сполуки, що застосовується, чи використовується система доставки ліків чи сполуки вводять у вигляді частини лікувальної композиції. Таким чином, фактично схема прийому лікарського засобу, яка застосовується, може істотно змінюватися і, отже, може відхилятися від наведеної вище найбільш прийнятної схеми його прийому.

Сполуки за винаходом можуть вводитися орально, парентерально, за допомогою інгаляційного спрею, ректально або місцево у вигляді композицій добових доз, що при необхідності містять узвичаєні нетоксичні фармацевтичне прийнятні носії, ад'юванти і наповнювачі. Місцеве застосування також може включати використання трансдермального нанесення, наприклад, за допомогою трансдермальних пов'язок або пристроїв для іонофорезу. В контексті даного опису поняття "парентеральний" включає такі засоби, як підкожні ін'єкції, внутрішньовенні, внутрішньомішечні, інтратермальні ін'єкції або інфузії.

Препарати, призначені для ін'єкцій, наприклад, стерильні водні розчини для ін'єкцій або ліпосольні суспензії, можуть бути отримані у відповідності зі способами, добре відомими у даній галузі техніки, з використанням придатних диспергуючих або агентів, що змочують і

суспендируючих агентів. Стерильний препарат для ін'єкцій також може являти собою стерильний розчин або суспензію для ін'єкцій в нетоксичному, придатному для парентерального введення розріджувача або розчинника, наприклад, у вигляді розчину в 1,3 -бутандіолі. Серед прийнятних наповнювачів і розчинників, що можуть застосовуватися для цієї мети, можна назвати воду, розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або суспензійне середовище звичайно застосовують стерильні неплетючі масла. Для цієї мети може застосовуватися будь-яке м'яке неплетюче масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, для приготування ін'єктуємих препаратів знаходять застосування жирні кислоти, такі, як олеїнова кислота.

Супозиторії для ректального введення ліків можуть бути отримані змішуванням ліків з придатним не викликаючим подразнення ексципієнтом, таким як кокосове масло і поліетиленгліколи, що є твердими при звичайних температурах, але рідкими при температурі прямої кишки і таким чином повинні розплавлятися в прямій кишці і вивільнювати ліки.

Тверді форми, що дозуються для орального вступу можуть включати капсули, таблетки, пілюли, порошки і гранули. В таких твердих дозованих формах діюча речовина може бути змішана принаймні з одним інертним розчинником, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі дозовані форми можуть також включати у відповідності зі звичайною практикою додаткові речовини, відмінні від інертних розчинникових, наприклад,

замасповані, такі як стеарат магнію. У випадку капсул, таблеток і пілюль дозовані форми можуть також включати агенти, що мають буферну дію. Таблетки і пілюлі, крім того, можуть бути

виготовлені з ентérosоліюбильним покриттям.

Рідинні дозуємі форми для орального введення можуть включати фармацевтичне прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири, що містять інертні розчинники, які звичайно застосовуються у даній галузі техніки, наприклад, воду. Такі композиції також можуть включати ад'юванти, такі, як агенти, що змочують, емульгатори і суспензуючі агенти, підсолоджувачі, коригенти і отдушки.

Поряд з тим, що сполуки за винаходом можуть вводитися у вигляді єдиного фармацевтичного активного агента, вони також можуть застосовуватися в поєднанні з одним або декількома імуномодуляторами, антивірусними агентами або іншими противірусними засобами. Наприклад, для профілактики і/або лікування СНІДу сполуки за винаходом можуть вводитися в поєднанні з АЗТ, ДДІ, ДДЦ або з інгібіторами глікозидази, такими, як N -бутил -1 - дезоксиноириміцин або його проліки. При введенні в поєднанні з іншими препаратами терапевтичні агенти можуть бути виготовлені у вигляді окремих композицій, що приймаються в один і той же або в різний час або ж терапевтичні агенти можуть застосовуватися у вигляді однієї композиції.

Наведені вище дані слугують винятково для ілюстрації винаходу і не направлені на обмеження винаходу наведеними сполуками. Припускається, що модифікації і зміни, що є очевидними для фахівця у даній галузі техніки, підпадають під суть і об'єм винаходу, що визначені в доданій формулі винаходу.

З наведеного вище опису фахівець у даній галузі техніки легко може встановити основні особливості даного винаходу і без відхилення від його суті і основних переваг може вносити різноманітні зміни і модифікації для його адаптації до різноманітних випадків застосування і умов.